

Aus der I. Inneren Abteilung des Städt.Krankenhauses
Berlin - Neukölln (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Holldack)
und aus dem Institut für Haematologie der GSF, Assoziation mit
EURATOM, München (Leiter: Prof. Dr. W. Stich)

Die Wirkung des Serums von Splenomegalie- patienten auf die Proliferation von mensch- lichem Knochenmark in vitro

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Reinhard M. Schulz

aus Posen

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Inneren Abteilung des Städt.Krankenhauses
Berlin - Neukölln (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Holldack)
und aus dem Institut für Haematologie der GSF, Assoziation mit
EURATOM, München (Leiter: Prof. Dr. W. Stich)

Die Wirkung des Serums von Splenomegalie- patienten auf die Proliferation von mensch- lichem Knochenmark in vitro

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reinhard M. Schulz
aus Posen

Referent: . Professor Dr. med. I. Boll

Korreferent: . Professor Dr. med. H. Brücher



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 7. 5. 1973

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite	1 - 3
Fragestellung	Seite	4
Material und Methode	Seite	5 - 22
Ergebnisse	Seite	23 - 63
Zusammenfass. d. Ergebnisse	Seite	64 - 65
Diskussion	Seite	66 - 69
Zusammenfassung	Seite	70
Literaturverzeichnis	Seite	71 - 75

Einleitung

Unter Hypersplenismus (1,2,3,4,5,14,17,21,25,) oder splenogener Markhemmung (6,10,16,20,26,29,34,) versteht man das Auftreten einer peripheren Panzytopenie bei Milztumor.

Die Zytopenie kann einzelne oder alle Blutzellreihen betreffen. Die Splenektomie wirkt sich günstig auf das periphere Blutbild aus (14, 25, 30,). Als Ursache dieser Veränderungen werden zwei antithetische Grundhypothesen diskutiert:

1. Die vergrößerte Milz bewirkt passiv in ihren erweiterten Filtrationsräumen eine verstärkte Sequestration von Blutzellen. Die vermehrte Zelldestruktion wird aus der verlängerten Verweildauer im unphysiologischen Milieu der Filtrationsräume erklärt, durch die die normalen Blutzellen metabolisch geschädigt werden, was ihre Lebenserwartung verkürzt. Der Blutzellverlust soll reaktiv über einen Rückkoppelungsmechanismus zu einer verstärkten Zellbildung im Knochenmark führen (14, 25, 31,).
2. Der Milztumor produziert humorale Stoffe, die direkt die Zellproduktion im Knochenmark hemmen oder das Knochenmark stimulierende Substanzen inaktivieren (10, 12, 13, 28).

Für den direkten Einfluß der von hypersplenischen Milzen produzierten, knochenmarkwirksamen Stoffe sprechen folgende Untersuchungen:

In den Arbeiten von Bock und Frenzel (6) sowie von Jombres (20) wurde durch Milzvenenunterbindung bzw. Wegleitung des gesamten Milzvenenblutes von der Leber bei Kaninchen eine Panzytopenie im Blut festgestellt. Als Ursache wurde ein knochenmarkwirksamer

Hemmstoff postuliert, der durch die verhinderte Leberpassage des Milzvenenblutes vermehrt auftritt und daher verstärkt seinen Einfluß ausübt. Ein erythropoesehemmender Effekt wurde auch von Baldini (4) gesehen: Junge, säugende Ratten von splenomegalen Rattenmüttern bekamen eine Anämie.

Linke und Schrickner (22) untersuchten mit Hilfe von Knochenmarkfunktionsprüfungen Patienten mit Leber- und Milzerkrankungen. Danach muß die Milz einen hemmenden, die Leber einen fördernden Knochenmarkwirkstoff produzieren.

Cottier (12) erzielte beim Kaninchen mit dem wässrigen Milzextrakt einer Patientin, die an einer hypersplenischen Panhämozytopenie litt, eine rasch eintretende Zytopenie bei hyperplastischem Knochenmark, das eine Reifungsstörung aufwies. Der Milzextrakt eines Knaben mit kongenitalem, hämolytischem Ikterus führte zu keiner derartigen Veränderung beim Kaninchen.

V. Albert (1, 2,) führte Untersuchungen durch, wobei der Extrakt hypersplener Kälbermilzen und einer hypersplenischen Menschenmilz direkt auf Knochenmark in Deckglas- (1963) bzw. in Flüssigkeitskulturen (1966) einwirkte. Der Kälbermilzextrakt bewirkte eine Reifungshemmung der Granulopoese und hatte eine leicht stimulierende Wirkung auf die Erythropoese. Der Hypersplenieextrakt von Menschen hemmte die Reifung der Granulopoese stärker, während die Erythropoese im wesentlichen unbeeinflußt blieb.

Wolters (35, 36,) kam aufgrund seiner Untersuchungen an Ratten, bei denen humanes Hypersplenieplasma verwendet wurde, zu der Feststellung, daß es weder positiv noch negativ wirksame

Substanzen aus der vergrößerten Milz gibt.

Boll (10) berichtet über die Kinetik des Knochenmarks beim Milztumor nach dem Verhalten in der 3 - Tage - Kultur. Sie fand für die Granulopoese und Erythropoese eine in der Koagulumkultur darstellbare Reifungshemmung bei schon in vivo eingeschränkter Regeneration und Rechtsverschiebung. Die herabgesetzte Proliferation der beiden Blutreihen läßt sich nicht durch die vermehrte Zellsequestration im Milztumor erklären, zumal der erhöhte Bedarf an Erythrozyten bei der chronischen Blutungsanämie (8) und der erhöhte Bedarf an Segmentkernigen beim Infekt (9) die Kinetik des Knochenmarks anders beeinflussen. Daraus folgert sie, daß eine humorale Beeinflussung des Knochenmarks durch den Milztumor vorhanden sein muß.

Zum Beweis der Hypothese ist es naheliegend, das Serum von Splenomegaliepatienten, in dem diese Faktoren von der Milz zum Knochenmark transportiert werden müssen, in seiner direkten Wirkung auf das Knochenmark in vitro von Patienten zu prüfen, die keinen Milztumor haben. Weiterhin ist es wichtig zu wissen, ob der oder die Faktoren in dem Serum durch Einfrieren zerstört werden können.

Durch die von Boll (10) durchgeführten Untersuchungen bot es sich an, methodisch in gleicher Weise vorzugehen, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

F r a g e s t e l l u n g

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung des Serums von Patienten mit einem Milztumor auf humanes, heterologes Knochenmark zu prüfen und außerdem die Frage seiner Haltbarmachung durch Einfrieren zu untersuchen.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Erfolgt bei der Verwendung des Patientenserums im Vergleich zu den Kontrollen mit autologem Serum eine Änderung
 - a) der Mitosehäufigkeit (Mitoseindices)
 - b) der Mitosephasenverteilung (caryologische Kurve)
 - c) des Verhältnisses der Granulopoese zur Erythropoese (G/E-Indices)
 - d) der Differentialverteilung sowohl bei der Granulopoese wie der Erythropoese (Reifungskurven) ?
2. Bleiben die Änderungen der Proliferationskinetik nach den Kriterien 1 a - d nach Einfrieren und Auftauen des Serums erhalten ?

Material und Methode.

Durch Sternalpunktion gewonnenes Knochenmark wurde nach der Carrel'schen Methode, modifiziert nach Boll (7), in Kultur gebracht.

Kontrollkulturen:

Es wird ein Gemisch aus 5 Teilen autologem Plasma, 4 Teilen autologem Serum und einem Teil Corrhormon^R dreifach verstärkt hergestellt. Von diesem Gemisch wird ein Tropfen auf den Objektträger gebracht, der dann zu koagulieren beginnt. Der geronnene Tropfen dient als Nährboden, auf den ein Bröckchen Sternalpunktat gesetzt wird. Gegen Austrocknung wird das Knochenmarkbröckchen mit einem Tropfen Eigenserum bedeckt. Der Objektträger wird mit einem Hohlschliffobjektträger zugedeckt, mit Paraffin abgedichtet und bei 37°C inkubiert.

Zusatzkulturen:

Hierbei wird verfahren, wie bei den Kontrollkulturen; jedoch wird das Eigenserum im und auf dem Koagulum durch das Serum der Splenomegaliepatienten ersetzt. Die Seragewinnung erfolgt durch 20-minütiges Zentrifugieren (60 g) des Blutes und anschließendes Abpipettieren. Ein Teil der gewonnenen Sera wird frisch (frisches Serum = f. S.), der andere Teil wird bei -20°C eingefroren und dann ausgefroren (ausgefrorenes Serum = a. S.) verwendet.

Folgende Sera wurden verwendet:

1. Sera der jeweils Knochenmarkpunktierten als Eigensera.
2. Sera der Splenomegaliepatienten G. und D., beide in frischem (f. S.) und ausgefrorenem (a. S.) Zustand.

Von jedem Sternalpunktat wurde ein Originalausstrich, von den Kulturen in den Fällen 1, 2, 5, 8 Ausstriche nach einer Bebrütungsdauer von 24, 48 und 72 Stunden angefertigt.

In den Fällen 3, 4, 6, 7 wurden zusätzliche Ausstriche nach einer Bebrütungsdauer von 96 Stunden hergestellt.

Alle Ausstriche wurden luftgetrocknet und mit Lösungen nach May - Grünwald Giemsa nach Pappenheim (24) gefärbt.

In die Untersuchungsreihe wurden die Sternalpunktate von 7 Patienten aufgenommen; vom Knochenmark der Pat. H., H. (Versuch 6 u. 7) wurden 2 Zusatzkulturen angefertigt. Einer Zusatzkultur wurde das Splenomegalie - Serum der Pat. D., der zweiten Zusatzkultur das Splenomegalie - Serum der Pat. G. zugefügt.

Fall 1	Pat. F., E.	Zusatzserum: frisches Serum (f. S.) G.
Fall 2	Pat. M., H.	Zusatzserum: frisches Serum (f. S.) G.
Fall 3	Pat. H., E.	Zusatzserum: frisches Serum (f. S.) D.
Fall 4	Pat. H., M.	Zusatzserum: frisches Serum (f. S.) D.
Fall 5	Pat. B., G.	Zusatzserum: ausgefrorenes Serum (a. S.) D.
Fall 6	Pat. H., H.	Zusatzserum: ausgefrorenes Serum (a. S.) D.
Fall 7	Pat. H., H.	Zusatzserum: ausgefrorenes Serum (a. S.) G.
Fall 8	Pat. S., H.	Zusatzserum: ausgefrorenes Serum (a. S.) G.

Von jedem der 59 zur Auswertung kommenden Präparate wurden mindestens 1000 Zellen differenziert. Die Auszählung erfolgte in den aufgelockerten Randpartien der Präparate, die konsequent, mäanderförmig durchgemustert wurden. Bei der Zählung wurden nur Zellen registriert, die eindeutig einer bestimmten Zellart zugeordnet werden konnten. Mit den Originalausstrichen wurden insgesamt 66 000 Zellen gezählt.

Die Zuordnung der Zellen erfolgte nach den von Boll (7) und Boll und Mersch (8) angegebenen Kriterien:

I Rote Reihe:

Abkürzungen in den Abb. u. Tab.

1. Proerythroblast	Pb
2. basophiler Erythroblast	bE
3. polychromatischer Erythroblast	pE
4. oxyphiler Erythroblast	oE
5. reifer Erythroblast	rE

II Weiße Reihe:

1. Myeloblast	Mb
2. Promyelozyt	P
3. neutrophiler Myelozyt	nM
4. eosinophiler Myelozyt	eM
5. basophiler Myelozyt	bM
6. Metamyelozyt	MM
7. Stabkerniger Granulozyt	St
8. neutrophiler segmentkerniger Granulozyt	nS
9. eosinophiler segmentkerniger Granulozyt	eS
10. basophiler segmentkerniger Granulozyt	bS
11. Promonozyt	Pm
12. Monozyt	Moz

III Außerdem wurden folgende Zellen gezählt:

1. Megakaryoblasten	Mkb
2. Megakaryozyten	Mkz
3. Lymphoblasten	Lb
4. Lymphozyten	Lz

5. Plasmoblasten	Plb
6. Plasmozyten	Plz
7. große Retikulumzellen	gRz
8. kleine Retikulumzellen	kRz
9. phagozytierende Retikulumzellen	pRz

Als teilungsfähig wurden nach Rohr (27) folgende Zellen angesehen:

I	1, 2, 3, 4
II	1, 2, 3, 4, 5, 6, 11
III	1, 3, 5

Die in einer Mitosephase angetroffenen Zellen wurden nach den von Boll (7) angegebenen Kriterien differenziert:

1. Prophase: Die Kernmembran hat sich aufgelöst, es gibt keine Nukleoli mehr, die Kernsubstanz ist aufgelockert, es besteht ein festes Spirem.
2. Frühe Metaphase:
Verteilung der Chromosomen über die ganze Zelle, das feste Spirem wird zum lockeren Spirem!
3. Späte Metaphase:
Anordnung der Chromosomen in der Äquatorialplatte (Monaster).
4. Anaphase: Die Chromosomenplatten sind sichtbar getrennt (Diaster).
5. Telophase:
Auflockerung der Chromosomensätze zum Dispirem mit Einschnürung des Zellplasmas.
6. Rekonstruktionsphase:
Die Tochterzellen stehen nur noch über einen schmalen Protoplasmafaden miteinander in Verbindung. In jeder Tochterzelle findet sich ein festes Spirem, jedoch noch keine Nukleoli und keine deutlich sichtbare Kernmembran.

Das aus den Untersuchungen erhaltene Zahlenmaterial wurde wie folgt ausgewertet:

1. Das Verhältnis der sich in einer Mitosephase befindenden Zellen zur Gesamtzahl der teilungsfähigen Zellen drückt der Mitoseindex in pro mille aus.
(roter Mitoseindex = rMI, weißer Mitoseindex = wMI)
2. Zur Darstellung der prozentualen Verteilung der Mitosephasen wurden karyologische Kurven angefertigt. Wegen der geringen Anzahl der Mitosen wurden alle Mitosen der Kontrollkulturen mit denen aller Zusatzkulturen verglichen.
3. Das Verhältnis der Zellzahlen von Granulopoese zur Erythropoese findet seinen Ausdruck im G/E-Index.
4. Darstellung der Reifungskurven nach der prozentualen Verteilung der verschiedenen Reifestadien der Erythro- und Granulopoese.
5. Signifikanzberechnung: +

Hierbei muß ein mathematisch - statistisches Verfahren gewählt werden, das dazu geeignet ist, beim Vergleich zweier Zahlenreihen mit höchster Wahrscheinlichkeit festzustellen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Zahlenreihen besteht oder nicht. Die Nullhypothese besagt, daß sich 2 Stichproben wahrscheinlich nicht unterscheiden oder die Differenz zwischen 2 Stichproben gleich Null ist. Sie soll mit größter Wahrscheinlichkeit widerlegt werden.

Geeignet ist das χ^2 -Verfahren, das jeweils für die Granulopoese, Erythropoese, Mitoseindices und G/E-Indices angewendet wurde (11, 33).

Die Berechnung der χ^2 -Werte erfolgte nach folgender Formel:

$$\chi^2 = \sum \left[\frac{(B_k - E_k)^2}{E_k} \right] + \sum \left[\frac{(B_z - E_z)^2}{E_z} \right]$$

- + Für die Beratung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse bin ich Herrn Prof. Dr. H. Belitz, vom Institut für Genetik der F U Berlin, zu Dank verpflichtet.

Σ = Summe, der innerhalb der Klammern berechneten Werte
 B_k = Beobachtungswert der Kontrollgruppe
 E_k = Erwartungswert der Kontrollgruppe
 B_z = Beobachtungswert der Zusatzgruppe
 E_z = Erwartungswert der Zusatzgruppe

Hat man z. B. zwei Zahlenreihen mit jeweils 5 Zahlen, so ergeben sich 4 Freiheitsgrade (f).

In einer Tabelle (15) sind unter den entsprechenden Freiheitsgraden die χ^2 - Werte angegeben, die notwendig sind, damit die Nullhypothese zu 95 % (signifikant = s) bzw. 99 % (hochsignifikant = hs) Sicherheit widerlegt ist.

Durch Vergleich der χ^2 - Werte ersieht man, ob der berechnete χ^2 - Wert nicht signifikant oder hochsignifikant ist.

Die in dieser Arbeit notwendigen Freiheitsgrade (f) mit den entsprechenden χ^2 - Werten waren folgende:

f	95 %	99 %
1	3,84	6,63
2	5,99	9,21
3	7,81	11,34
4	9,48	13,27
7	14,06	18,47
8	15,50	20,09
9	16,91	21,66
10	18,30	23,20
11	19,67	24,72

In den Tabellen sind die signifikanten Unterschiede mit s , die hochsignifikanten mit hs gekennzeichnet.

Die bisher erwähnte Berechnung ist nur zulässig, wenn die Erwartungswerte größer als 5 sind. Ist dies nicht der Fall, so muß die Yate'sche Korrektur angewendet werden. Ist der Erwartungswert hierbei größer als der Beobachtungswert, so wird der Beobachtungswert um 0,5 erhöht. Ist der Erwartungswert kleiner als der Beobachtungswert, so wird der Beobachtungswert um 0,5 erniedrigt.

Bei sehr hohen χ^2 - Werten (größer als 40) wurde die Yate'sche Korrektur wegen der nur geringfügigen Änderung (z.B. Granulopoesis) nicht angewendet.

Die für die Untersuchungen notwendigen Sera wurden von folgenden Splenomegaliepatienten bei der ambulanten Nachbetreuung gewonnen:

Patientin G., K. geb. am 14. 11. 1896

Stationäre Aufnahme am 6. 5. 1969

Diagnose:

Splenomegalie, eventuell bedingt durch eine Milzvenenthrombose.

Aufnahmebefund:

Milz 3 Q. F. unterm Rippenbogen

Leber 2 Q. F. unterm Rippenbogen

Leberfunktionsproben:

Bilirubin i. S. 0,35 mg %

S G O T 20 WE

S G P T 13 WE

Bromtest 0,4 mg %

alkalische Phosphatase 2,88 m Mol. - E

Auch die übrigen Leberfunktionsproben Quickwert, Fibrinogen, Rekalkifizierungszeit und Mancke - Sommer befanden sich wie der Eisenspiegel im Normbereich.

Therapie bis zur Sternalpunktion am 3. 6. 1969 täglich:

Lanicor^R 0,75 mg, Rovigon^R 3 x 1 Drg.,

Magn. sulf. 20 g, Mixt. peps. 3 x 1 EBl.

Knochenmarkpunktat:

Monozytäre Reaktion.

Laparoskopie am 3. 6. 1969 :

Splenomegalie mit Zuckergußmilz,
geringfügiger Leberumbau.

Milzpunktat am 3. 6. 1969 :

Im Punktat Zeichen reiner Hyperplasie, keine
deutliche Fibroadenie, Felty - Syndrom möglich.

b.w.

Blutbild am	7.5.1969	19.8.1969	24.6.1971	
Hämatokrit	47,1	-	-	%
Hb	14,3	13,5	12,6	g %
Erythrozyten	4,41	4,30	4,18	Mill/mm ³
Hb/E	32,0	31,4	30,0	pg
Retikulozyten	8	-	-	%
Leukozyten	3600	5500	5000	/mm ³
Stabkernige	1	4	2	%
Segmentkernige	58	56	45	%
Eosinophile	-	6	3	%
Basophile	-	-	1	%
Lymphozyten	30	20	37	%
Monozyten	10	10	12	%
Atyp. mononukleäre Zellen	1	2	-	%
Thrombozyten	123 000	80 000	75 000	/mm ³

Die Serumgewinnung für die Versuche erfolgte bei der ambulanten Nachbetreuung am 19.8.1969 bei weiterhin vorhandenem Milztumor und unverändert bestehenden, normalen Leberfunktionsproben (wie bei der stationären Aufnahme am 6.5.1969). Die Befunde änderten sich auch nicht bis zum Juni 1971.

Dauertherapie bis zum 24. 6. 1971:

Lanicor^R 0,25, Purivor^R 3 Tbl.

Patientin D., K. geb. am 15. 3. 1916

Stationäre Aufnahme am 29. 3. 1967

Diagnose: Splenomegale Markhemmung, Thrombozytopenie bei hämorrhagischer Diathese bei chronischem Leberparenchymschaden.

Aufnahmebefund:

Milz derb, gut am Rippenbogen zu tasten,
Leber derb, 2 Q.F. unterm Rippenbogen,
Rumpel-Leede mehrfach positiv.

Leberfunktionsproben:

Bilirubin i.S.	dir.	1,1	mg %
	ges.	2,3	mg %
S G O T		112	WE
S G P T		78	WE
Bromtest		2,46	%

Außerdem waren die Gerinnungsproben (Fibrinogen, Quickwert) sowie der Eisenserumspiegel und Mancke - Sommer pathologisch.

Therapie bis zur Sternalpunktion am 8. 6. 1967 täglich:

Hepsan^R 3 x 2 Kps., Laevoral^R 3 x 1 EBl., Vit. C 600 mg,
Ampicillin^R 0,75 mg, Prednisolon^R 25 mg, Mixt. peps.
3 x 1 EBl., 1 EBl. 20 % Magn. sulf.

Knochenmarkdiagnose:

Das zellarme Knochenmark spricht für splenomegale
Markhemmung.

Wiederaufnahme der Pat. D., K. am 1. 8. 1969

Diagnose: Pyelonephritis li., Milztumor.

Aufnahmebefund:

Milz gegenüber 1967 stark vergrößert, Leber 3 Q.F.
unterm Rippenbogen, klopf- und druckschmerzhaftes
Nierenlager, Blutungszeit 5 Min.

Leberfunktionsproben:

Bilirubin i.S.	dir	1,2	mg %
	ges.	2,7	mg %
S G O T		270	WE
S G P T		180	WE
Bromtest		2,46	mg %

Außerdem ergaben sich, wie schon oben angegeben, weitere pathologische Leberfunktionsproben. Wegen der Blutungsgefahr wurde von einer Laparoskopie mit Leberbiopsie abgesehen.

Blutbild am	5.6.1967	23.9.1969	12.10.1971	11.1.1972
Hb	14,7	13,4	12,4	13,2 g %
Erythrozyten	4,25	3,94	3,82	4,13 Mill/mm ³
Hb/E	34,0	34,0	32,3	32,0 pg
Anisozyten	+	+	+	
Poikilozyten	+	+	+	
Polizyten	+	+	+	
Leukozyten	9000	4600	5300	5600 /mm ³
Eosinophile	1	2	3	%
Metamyelozyten	-	-	1	%
Stabkernige	4	7	9	%
Segmentkernige	60	42	60	%
Monozyten	2	5	3	%
Lymphozyten	28	40	24	%
Atyp. mononukleäre Zellen	5	4	-	%
Thrombozyten	63 000	66 000	65 000	55 000 /mm ³

Die Serumgewinnung für die Versuche erfolgte bei der ambulanten Nachbetreuung, bei weiter fortschreitender Leberzirrhose und einem sich weiter vergrößerndem Milztumor, am 23. 9. 1969. Bis zum Januar 1972 besserten sich die Befunde nicht.

Die Knochenmarkpunktate und Eigensera folgender Patienten wurden zu den Untersuchungen verwendet:

Fall 1 Pat. F., E. geb. am 13. 9. 1897

Stationäre Aufnahme am 26. 1. 1970

Diagnose: Diabetes mellitus, Coxarthrosis bds.,
Eisenresorptionsstörung,
Verdacht auf Adnextumor rechts.

Knochenmarkdiagnose:

Anbehandelte Eisenmangelanämie oder hämolytische
Anämie sind bei der angeregten Erythropoese
möglich.

Therapie bis zur Sternalpunktion am 9. 2. 1970 täglich:

Novalgin^R 1 x 20 Trpf., Valium^R 5 mg,
Ferrlecit^R 3 x 30 Trpf., Spasmo Cibalgin^R 1 Supp.
Magnosil^R 3 x 1 EBl., Dulkolax^R 3 x 1 Drg.

Blutbild am 27. 1. 1970:

Hb	11,0 g %
Erythrozyten	3,58 Mill./mm ³
Hb/E	30,8 pg
Aniso	+
Poiki	+
Leukozyten	8500 / mm ³
Eos	1 %
Stab	1 %
Segm	85 %
Lympho	10 %
Mono	3 %
Thrombozyten	231 000 / mm ³

Fall 2 Pat. M., H. geb. am 4. 1. 1927

Stationäre Aufnahme am 19. 9. 1969

Diagnose: Chronische Hepatitis, chronische Pyelonephritis, Lungenarterienembolie, normochrome Anämie.

Knochenmarkdiagnose:

Vereinzelte Megaloblastoide gesehen.

Bis auf verminderte Hämatopoese unauffällig.

Therapie bis zur Sternalpunktion am 30.9.1969 täglich:

Konaktion^R 3 x 1 Amp., Distraneurin^R 2 g ,
Megacillin^R 1 Mill. IE

Blutbild am 19. 9. 1969

Hb	8,6 g %	
Erythrozyten		2,56 Mill./mm ³
Hb/E	33,6 pg	
Aniso	+	
Poiki	+	
Poly	+	
Retikulozyten	8 ‰	
Leukozyten	9500/ mm ³	
Bas	1 %	
Eos	5 %	
Stab	2 %	
Segm	68 %	
Lympho	21 %	
Mono	3 %	
Thrombozyten	330 000 / mm ³	

Fall 3 Pat. H., E. geb. am 12. 5. 1907

Stationäre Aufnahme am 29. 8. 1969

Diagnose: Myxödem, Pyelonephritis, Gastroduodenitis,
hypothyreotische Anämie.

Knochenmarkdiagnose:

Angeregte Erythropoese, wie sie z.B. auch bei
behandelter Perniziosa vorkommen kann.

Die monozytäre und retikuläre Reaktion ist
auffällig, wäre aber bei Myxödem denkbar.

Therapie bis zur Sternalpunktion am 28. 10. 1969 täglich:

Valium^R 10 mg, Lanicor^R 0,25 mg,

Thyreoidin "Merck"^R 1 Drg. 0,1 u. 1 Drg. 0,01 g,

Combizym^R 3 x 2 Drg., Ferrlecit^R 3 x 30 Trpf.,

Tetracyclin 0,25 g.

Blutbild am 30. 8. 1969

Hb	10,1 g %
Erythrozyten	3,08 Mill./mm ³
Hb/E	32,7 pg
Leukozyten	6200/ mm ³
Bas	2 %
Eos	4 %
Seg	60 %
Lympho	24 %
Mono	10 %

Fall 4 Pat. H., M. geb am 19. 6. 1912

Stationäre Aufnahme am 25. 10. 1969

Diagnose: Phenacetinniere, Urämie.

Knochenmarkdiagnose:

Zeichen von chronischem Infekt oder
sek. Tumorzeichen, vermehrte Erythropoese
wie bei renaler Anämie.

Therapie bis zur Sternalpunktion am 28. 10. 1969 täglich:

Valium^R 15 mg, Novalgin^R 1 x 20 Trpf.

Blutbild am 27. 10. 1969

Hb	7,0 g %
Erythrozyten	2,20 Mill./mm ³
Hb/E	32,0 pg
Aniso	+ +
Poiki	+
Poly	+
Retikulozyten	30 %
Leukozyten	5200/mm ³
Bas	1 %
Eos	3 %
Stab	2 %
Segm	74 %
Lympho	19 %
Mono	1 %

Fall 5 Pat. B., G. geb am 7. 1. 1906

Stationäre Aufnahme am 22. 1. 1970

Diagnose: Hämorrhagische Gastritis, Lues III,
Eisenmangelanämie.

Knochenmarkdiagnose:

Angeregte Erythropoese bei Eisentherapie.

Therapie bis zur Sternalpunktion am 23. 2. 1970 täglich:

Janicor^R 0,5 mg, Megacillin^R 1 Mill. IE,

Plastulen^R 3 x 1 Kps., 1 EBl. 20 % Magn. sulf.

Blutbild am 18. 2. 1970

Häm	31 %
Hb	10,4 g %
Erythrozyten	3,59 Mill./mm ³
Hb/E	28,7 pg
Aniso	+
Poly	+
Leukozyten	5400 /mm ³
Eos	2 %
Stab	4 %
Segm	75 %
Lympho	16 %
Mono	3 %

Fall 6 + 7 Pat. H., H. geb am 22. 8. 1904

Stationäre Aufnahme am 3. 3. 1970

Diagnose: Polymorphzelliges Sarkom.

Knochenmarkdiagnose:

Bis auf leicht angeregtes Retikulum
normaler Knochenmarkbefund.

Therapie bis zur Sternalpunktion am 20.3.1970 täglich:

Atrop. sulf. 1,5 mg, Dihydergot^R 3 x 10 Trpf.
Psyquil^R 10 mg.

Blutbild am 4. 3. 1970

Hb	12,6 g %
Erythrozyten	4,09 Mill/mm ³
Hb/E	30,6 pg
Aniso	+
Leukozyten	5700 / mm ³
Stab	14 %
Segm	56 %
Lympho	26 %
Mono	2 %
AMZ	2 %

Fall 8 Pat. S., H. geb. am 8. 8. 1892

Stationäre Aufnahme am 6. 3. 1970

Diagnose: M. Biermer, gastroduodenaler Schleimhaut-
prolaps, blutendes Duodenaldivertikel.

Knochenmarkdiagnose:

Dekompensierter M. Biermer, der durch Zell-
armut und Vermehrung der Retikulumzellen
atypisch ist. Sek. Erkrankung ?
Eisenresorptionsstörung ?

Therapie bis zur Sternalpunktion am 10.3.1970 täglich:

Lanicor^R 1 mg, Valium^R 10 mg.

Blutbild am 6. 3. 1970

Hb	11,3 g %	
Erythrozyten	2,85	Mill./mm ³
Hb/E	39,5	pg
Aniso	+ + +	
Poiki	+ +	
Poly	+	
Retikulozyten	3 %	
Makrozyten	+	
Megalozyten	+	
Leukozyten	3400	/ mm ³
Bas	2 %	
Eos	4 %	
Segm	58 %	
Lympho	34 %	
AMZ	2 %	

E r g e b n i s s e

Im Folgenden werden die 8 Fälle einzeln, zusammengefaßt die Fälle 1 - 4 (Zusatz: frisches Serum), die Fälle 5 - 8 (Zusatz: ein- und ausgefrorenes Serum) und ebenfalls zusammengefaßt alle 8 Fälle besprochen.

Außerdem werden die Mittelwerte der G/E - und Mitoseindices getrennt für die Fälle mit Serum von G. (Fälle 1, 2, 7, 8) nur bei Splenomegalie und für die Fälle mit Serum von D. (Fälle 3, 4, 5, 6) bei Splenomegalie mit Leberzirrhose berechnet.

1. Reifungskurve der Erythropoese:

Für die 24 - Stunden - Kultur ergibt sich eine Rechtsverschiebung, die sich als signifikant erweist.

2. Reifungskurve der Granulopoese:

Die 24 - Stunden - Kultur zeigt eine hochsignifikante Rechtsverschiebung mit Zunahme unreifer Zellformen, während die 48 - und 72 - Stunden - Kulturen eine hochsignifikante Linksverschiebung zeigen.

3. G/E-Index:

Im Originalpräparat beträgt der G/E-Index 2,0.

In der 24 - Stunden - Kultur $K = 2,3$ f. S. = 2,8

In der 48 - Stunden - Kultur $K = 1,4$ f. S. = 2,8 hs ↑

In der 72 - Stunden - Kultur $K = 1,8$ f. S. = 1,4 s ↓

In der 48 - Stunden - Kultur ergibt sich ein hochsignifikanter Anstieg, in der 72 - Stunden - Kultur ein signifikanter Abfall des G/E-Index.

4. Mitoseindices:

Im Originalpräparat beträgt der rote Mitoseindex 11,5 %.

Für alle Kulturen der Kontroll - sowie der Zusatzkulturen sinkt der rote Mitoseindex konstant auf Null.

Im Originalpräparat beträgt der weiße Mitoseindex 14,2 %.

In der 24 - Stunden - Kultur $K = 7,5$ f. S. = 9,7

In der 48 - Stunden - Kultur $K = 25,0$ f. S. = 0 s ↓

In der 72 - Stunden - Kultur $K = 0$ f. S. = 0

Für die 48 - Stunden - Kultur ergibt sich ein signifikanter Abfall des weißen Mitoseindex.

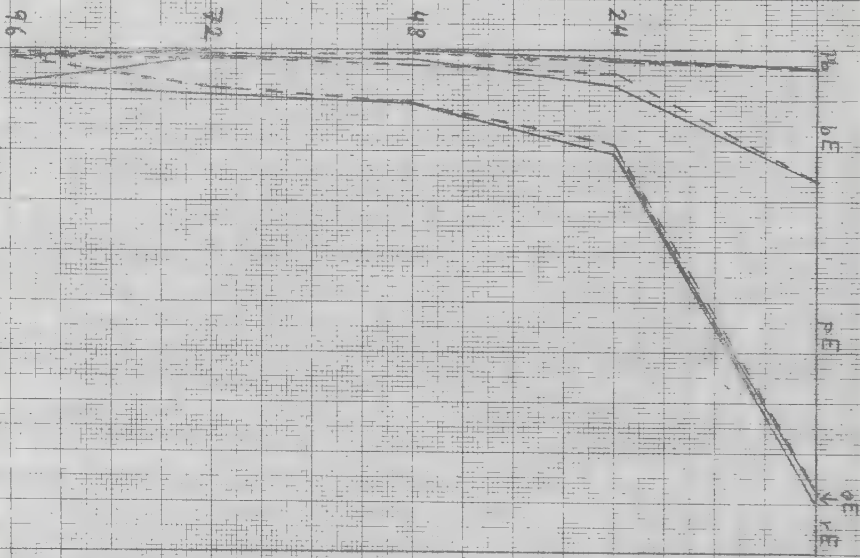
Legende für die folgenden Reifungskurven. (Abb. 1 - 11)

Abszisse: Die prozentuale Verteilung der Reifestadien ist getrennt für Erythro- und Granulopoese additiv aufgetragen. 10 cm entsprechen 100 Prozent.
(Reifestadien der Erythro- und Granulopoese siehe S. 7).
Werte unter 1 % werden nicht berücksichtigt.

Ordinate: Oben mit dem Original als Stunde Null beginnend, folgt nach unten im 4 cm Abstand die Kulturdauer nach 24, 48, 72 und 96 Stunden.

K = Kontrollkulturen —————
f. S. = Zusatzkulturen mit frischem Serum — — — — —
a. S. = Zusatzkulturen mit ausgefrorenem Serum — — — — —

Erythropoese



Granulopoese

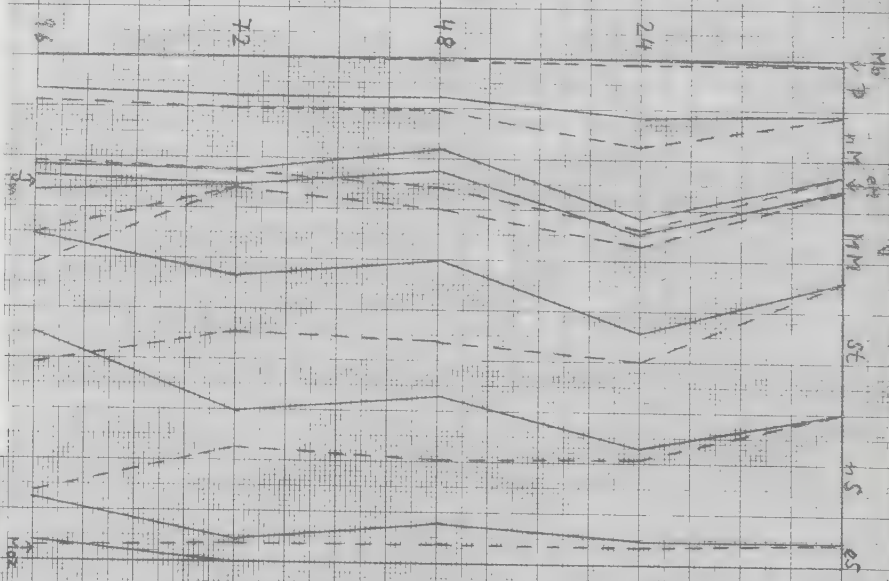


Abb. 1: Tausch von Erythropoese und Granulopoese 1 - 4 mit frischer Vermehrung s. S. 75

Legende für die Tabellen (Tab. 1 - 13)

Reifestadien der Erythro- und Granulopoese siehe S. 7

x entspricht χ^2

s bedeutet, daß der χ^2 Wert signifikant ist.

hs bedeutet, daß der χ^2 Wert hochsignifikant ist.

Für die Signifikanz der Reifungskurven bedeutet:

↓ Reifungshemmung (Rechtsverschiebung)

↑ Reifungsförderung (Linksverschiebung)

Ein Pfeil hinter einer Signifikanzbezeichnung der Indices

bedeutet ↓ Abfall bzw. ↑ Anstieg im Vergleich der

Zusatzkultur zur Kontrollkultur.

h = Stunden

K = Kontrollkultur

Z = Zusatzkultur

Gf = frisches Serum von G

Ga = ausgefrorenes Serum von G

Df = frisches Serum von D

Da = ausgefrorenes Serum von D

Mw = Mittelwert

Tabelle 1 F., E.

Zusatz: G. frisches Serum

h	24		48		72	
	K	Z	K	Z	K	Z
Mb	3	1	1	-	2	1
P	48	91	47	25	76	37
nM	66	77	37	25	127	55
eM	18	25	18	18	19	10
bM	-	-	-	-	-	-
Pm	-	-	-	-	-	-
MM	135	221	102	196	130	178
ST	183	94	189	173	126	131
nS	135	157	98	208	88	66
eS	31	13	31	32	17	13
bS	-	-	-	-	-	-
Moz	3	1	1	-	5	1
	x 73,241	hs ↓	x 62,484	hs ↑	x 50,529	hs ↑
Pb	2	-	3	-	-	1
bE	4	16	-	-	-	-
pE	19	21	-	-	4	2
oE	-	2	-	-	-	-
rE	247	204	377	237	327	354
	x 9,772 s ↓		x 0,602		x 0,254	
wMI	$\frac{2}{268}$	$\frac{4}{411}$	$\frac{5}{200}$	$\frac{0}{264}$	$\frac{0}{590}$	$\frac{0}{281}$
	x 0,012		x 4,401 s ↓		x 0	
rMI	$\frac{0}{25}$	$\frac{0}{39}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{3}$
	x 0		x 0		x 0	
G/EI	$\frac{622}{272}$	$\frac{680}{243}$	$\frac{524}{380}$	$\frac{677}{237}$	$\frac{590}{331}$	$\frac{492}{357}$
	x 3,754		x 52,580 hs ↑		x 6,941 s ↓	

Legende s. S. 27

1. Reifungskurve der Erythropoese:

In der 24 - Stunden - Kultur zeigt sich eine hochsignifikante Rechtsverschiebung. Auffallend ist die große Anzahl von polychromatischen Erythroblasten in allen Kulturen, die später ausgeglichen ist.

2. Reifungskurve der Granulopoese:

In allen Zusatzkulturen zeigt sich eine hochsignifikante Rechtsverschiebung der Kurven, besonders zugunsten der Metamyelozyten.

3. G/E-Index:

Im Originalpräparat beträgt der G/E-Index 2,0.

In der 24 - Stunden - Kultur K = 2,0 f.S. = 2,0

In der 48 - Stunden - Kultur K = 2,7 f.S. = 2,8

In der 72 - Stunden - Kultur K = 1,6 f.S. = 3,6 s ↑

Der G/E-Index steigt in der 72 - Stunden - Kultur signifikant an.

4. Mitoseindices:

Im Originalpräparat beträgt der rote Mitoseindex 22 % und fällt in allen Kulturstufen auf Null, da keine Mitose beobachtet wurde.

Im Originalpräparat beträgt der weiße Mitoseindex 13 %.

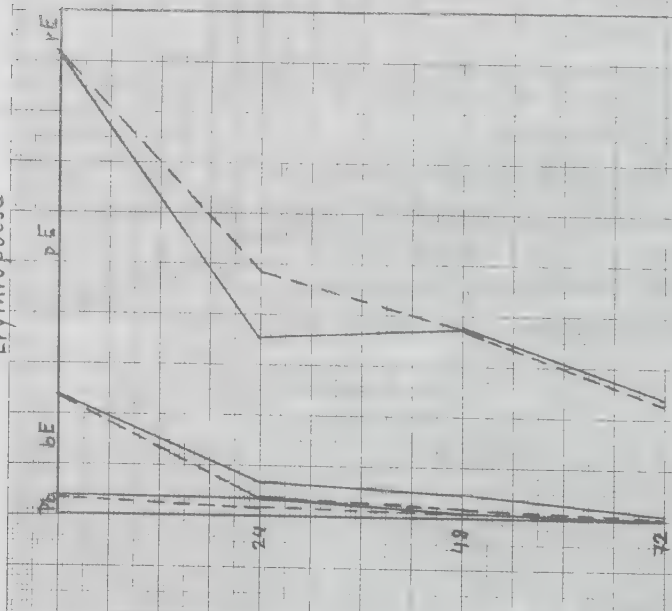
In der 24 - Stunden - Kultur K = 1,8 f.S. = 10,0

In der 48 - Stunden - Kultur K = 3,4 f.S. = 2,4

In der 72 - Stunden - Kultur K = 4,7 f.S. = 0

Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Erythropoese



Granulopoese

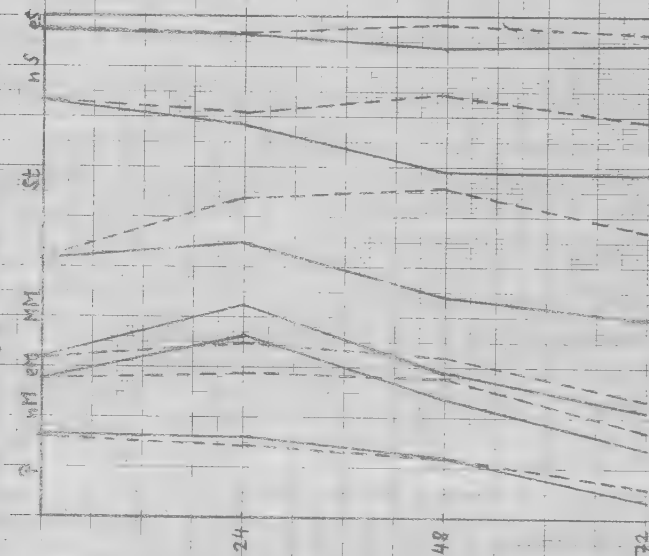


Abb. 2: Normaler Verlauf bei Erythropoese
Abb. 3: Verlauf bei Erythropoese im Trendelenburg

Tabelle 2 M., H.

Zusatz: G. frisches Serum

h	24		48		72	
	K	Z	K	Z	K	Z
Mb	1	3	1	3	-	1
P	98	89	83	75	21	40
nM	123	90	79	103	57	80
eM	38	39	37	29	35	46
bM	-	-	-	-	-	-
Pm	-	-	-	-	-	-
MM	77	180	98	216	102	232
St	150	110	172	119	163	155
nS	111	101	175	88	160	124
eS	21	21	42	11	28	22
bS	-	-	-	-	-	-
Moz	3	-	3	2	1	3
x 57,372 hs ↓ x 105,313 hs ↓ x 290,921 hs ↓						
Pb	12	6	2	3	-	1
bE	9	5	10	2	4	-
pE	89	140	84	81	83	42
oE	-	-	3	-	1	-
rE	201	160	157	147	273	150
x 19,157 hs ↓ x 4,771 x 1,301						
wMI	$\frac{6}{331}$	$\frac{4}{397}$	$\frac{1}{297}$	$\frac{1}{425}$	$\frac{1}{214}$	$\frac{0}{399}$
x 0,356 x 0,216 x 0,098						
rMI	$\frac{0}{110}$	$\frac{0}{151}$	$\frac{0}{99}$	$\frac{0}{87}$	$\frac{0}{88}$	$\frac{0}{43}$
x 0 x 0 x 0						
G/EI	$\frac{622}{311}$	$\frac{633}{311}$	$\frac{690}{256}$	$\frac{646}{233}$	$\frac{567}{361}$	$\frac{703}{193}$
x 0,031 x 0,071 x 64,968 hs ↑						

1. Reifungskurve der Erythropoese:

In der 24 - Stunden - Kultur zeigt sich eine hochsignifikante Linksverschiebung mit Zunahme der reifen Zellen. Für die 48 - und 96 - Stunden - Kulturen ergibt sich eine signifikante Rechtsverschiebung, für die 72 - Stunden - Kultur eine hochsignifikante Rechtsverschiebung.

2. Reifungskurve der Granulopoese:

Für alle Kulturstufen ergeben sich hochsignifikante Unterschiede im Sinne einer Rechtsverschiebung. Die Zahl der unreifen Zellen ist vermehrt. In der 96 - Stunden - Kultur tritt ein auffallend hoher Prozentsatz von Promonozyten auf.

3. G/E-Index:

Im Originalpräparat beträgt er 3,0

In der 24 - Stunden - Kultur $K = 3,9$ f.S. = 1,9 s ↓

In der 48 - Stunden - Kultur $K = 2,1$ f.S. = 2,1

In der 72 - Stunden - Kultur $K = 4,3$ f.S. = 4,1

In der 96 - Stunden - Kultur $K = 2,5$ f.S. = 3,0

Ein signifikanter Abfall ergibt sich für die 24-Stunden-Kultur.

4. Mitoseindices:

Der rote Mitoseindex des Originalpräparates beträgt 23 %.

In der 24 - Stunden - Kultur $K = 0$ f.S. = 51

In der 48 - Stunden - Kultur $K = 0$ f.S. = 0

In der 72 - Stunden - Kultur $K = 0$ f.S. = 0

In der 96 - Stunden - Kultur $K = 0$ f.S. = 0

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Im Originalpräparat beträgt der weiße Mitoseindex 18 %.

In der 24 - Stunden - Kultur $K = 4,7$ f.S. = 13,3

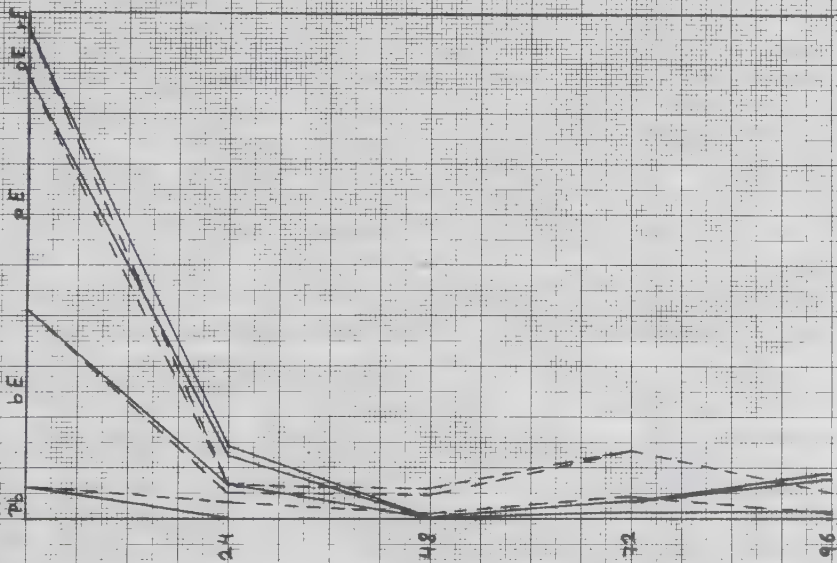
In der 48 - Stunden - Kultur $K = 1,0$ f.S. = 5,4

In der 72 - Stunden - Kultur $K = 20,0$ f.S. = 16,0

In der 96 - Stunden - Kultur $K = 19,0$ f.S. = 0

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Erythropoese



Granulopoese

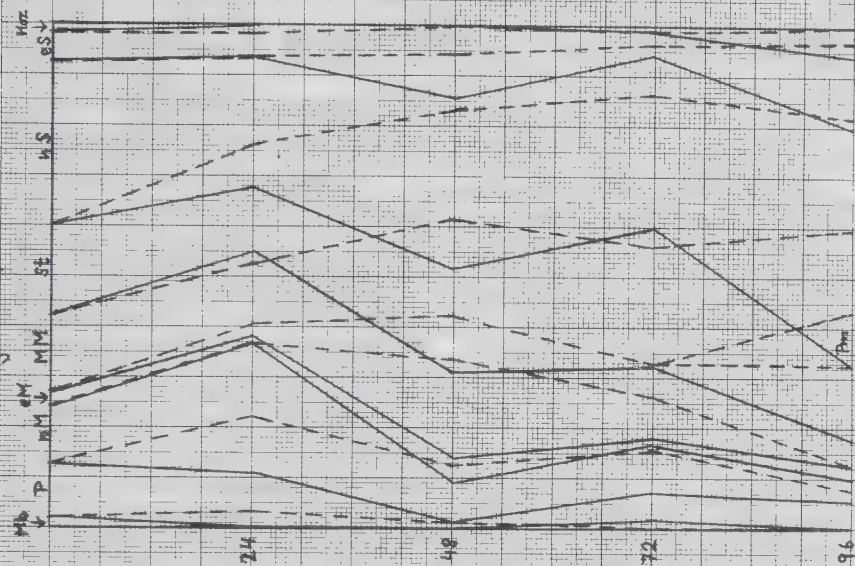


Abb.: Knochenmark bei anorektischer Erythropoese (Dat. H. S.) mit frischem

Tabelle 3 H., E.

Zusatz: D. frisches Serum

h	24		48		72		96	
	K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Mb	3	20	2	7	16	2	-	-
P	82	108	6	71	31	98	16	22
nM	195	87	60	127	95	69	15	13
eM	10	20	25	54	11	47	8	59
bM	-	1	-	-	-	7	-	-
Pm	-	3	2	1	-	1	-	33
MM	129	66	110	114	106	151	15	45
St	92	135	136	137	202	190	47	68
nS	195	93	223	69	258	63	155	43
eS	46	34	92	33	40	16	45	11
bS	-	-	-	-	1	-	-	-
Moz	1	9	-	2	8	8	20	-

x 116,128 hs↓ x 202,662 hs↓ x 210,070 hs↓ x 194,932 hs↓

Pb	1	10	-	3	1	7	2	1
bE	13	5	-	10	2	14	8	4
pE	11	4	1	4	3	-	1	-
oE	4	1	1	-	-	-	-	-
rE	165	277	313	274	173	138	119	93

x 21,144 hs↑ x 11,633 s↓ x 16,270 hs↓ x 0,551

wMI	$\frac{2}{417}$	$\frac{4}{301}$	$\frac{2}{203}$	$\frac{2}{272}$	$\frac{5}{249}$	$\frac{6}{369}$	$\frac{1}{53}$	$\frac{0}{172}$
	x 0,651		x 0,046		x 0,430		x 0,376	

rMI	$\frac{0}{29}$	$\frac{1}{19}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{17}$	$\frac{0}{6}$	$\frac{0}{21}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{0}{5}$
	x 0,035		x 0		x 0		x 0,174	

G/EI	$\frac{753}{194}$	$\frac{576}{297}$	$\frac{656}{315}$	$\frac{615}{291}$	$\frac{768}{179}$	$\frac{652}{159}$	$\frac{321}{130}$	$\frac{294}{98}$
	x 42,241 hs↓		x 0,022		x 0,139		x 1,554	

Legende s. S. 27

1. Reifungskurve der Erythropoese:

Für die 24 - und 48 - Stunden - Kulturen ergeben sich hochsignifikante Unterschiede im Sinne einer Linksverschiebung, also eine Zunahme reifer Zellen, die bis 72 Stunden noch anhält.

2. Reifungskurve der Granulopoese:

Zu allen Kulturzeiten, bis 96 Stunden, zeigt sich eine Rechtsverschiebung, die Unterschiede sind hochsignifikant.

3. G/E-Index:

Im Originalpräparat beträgt er 2,3

In der 24 - Stunden - Kultur	K = 2,3	f.S. = 1,5	hs ↓
In der 48 - Stunden - Kultur	K = 1,3	f.S. = 1,4	
In der 72 - Stunden - Kultur	K = 2,0	f.S. = 2,5	s ↑
In der 96 - Stunden - Kultur	K = 1,8	f.S. = 1,6	

In der 24 - Stunden - Kultur ergibt sich ein hochsignifikanter Abfall, in der 72 - Stunden - Kultur ein signifikanter Anstieg.

4. Mitoseindices:

Im Originalpräparat beträgt der rote Mitoseindex 12,7 ‰.

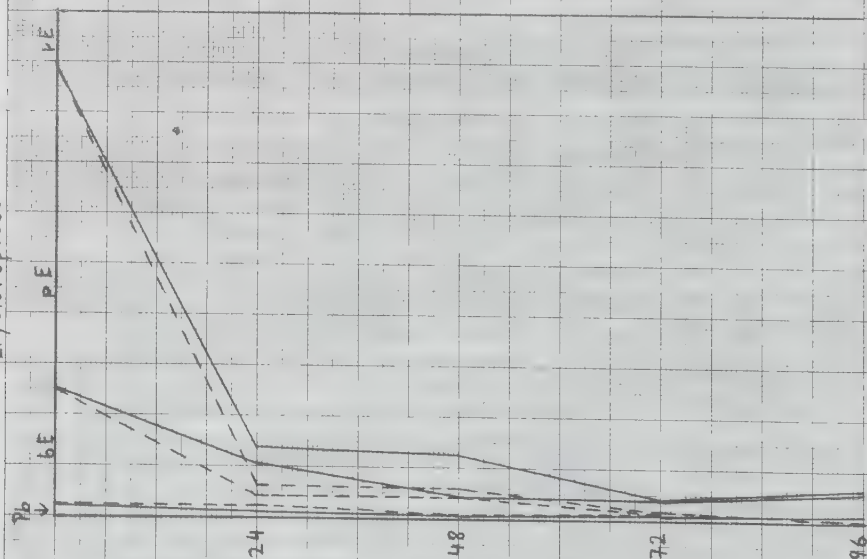
In der 24 - Stunden - Kultur	K = 0	f.S. = 0
In der 48 - Stunden - Kultur	K = 20	f.S. = 150
In der 72 - Stunden - Kultur	K = 0	f.S. = 0
In der 96 - Stunden - Kultur	K = 0	f.S. = 0

Im Originalpräparat beträgt der weiße Mitoseindex 12,9 ‰.

In der 24 - Stunden - Kultur	K = 8,3	f.S. = 8,3
In der 48 - Stunden - Kultur	K = 3,7	f.S. = 9,3
In der 72 - Stunden - Kultur	K = 7,9	f.S. = 30,2
In der 96 - Stunden - Kultur	K = 6,0	f.S. = 5,9

Weder rote noch weiße Mitoseindices zeigten signifikante Unterschiede.

Erythropoese



Granulopoese

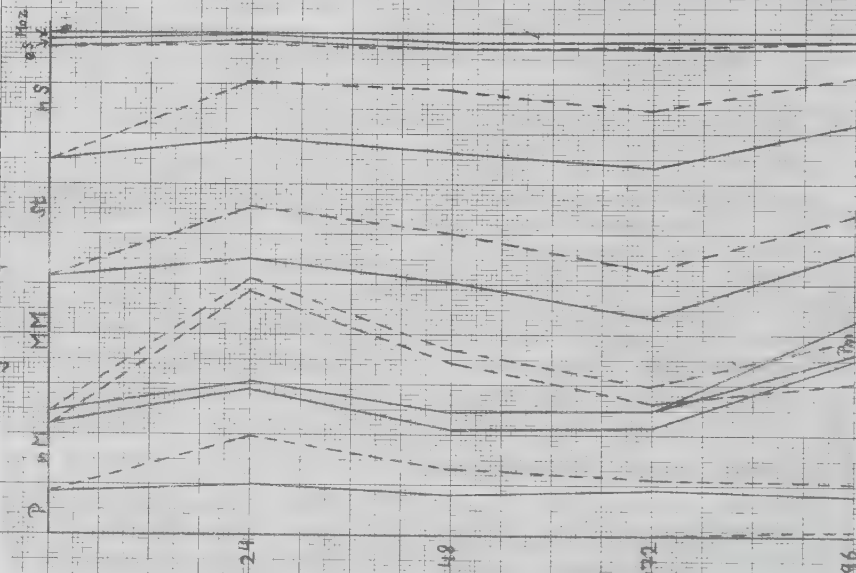


Abb. 4: Knochenmark bei vermehrter Erythropoese (Fkt. H. v.) mit Erhöher serum von D. I. erende s. S. 25

Tabelle 4 H., M. Zusatz: D. frisches Serum

h	24		48		72		96	
	K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Mb	2	2	1	1	1	1	2	3
P	66	104	43	70	53	72	20	25
nM	127	158	69	114	75	99	76	53
eM	8	13	20	13	18	20	3	23
bM	-	-	-	-	1	-	-	1
Pm	1	1	-	1	9	1	19	-
MM	162	88	135	126	98	149	39	67
St	157	125	143	155	183	208	69	72
nS	130	40	110	46	144	83	42	19
eS	5	10	9	6	8	16	4	5
bS	-	-	-	-	-	-	-	-
Moz	1	1	7	5	8	2	5	-
	x 77,240 hs ↓		x 46,919 hs ↓		x 41,216 hs ↓		x 61,287 hs ↓	
Pb	3	9	1	3	3	-	2	-
bE	27	8	17	13	8	4	7	-
pE	8	6	33	7	1	1	1	-
oE	-	-	-	-	-	-	-	-
rE	249	347	355	372	292	257	144	167
	x 19,540 hs ↑		x 17,699 hs ↑		x 2,294		x 6,413	
wMI	$\frac{3}{363}$	$\frac{3}{363}$	$\frac{1}{267}$	$\frac{3}{322}$	$\frac{2}{253}$	$\frac{10}{332}$	$\frac{1}{158}$	$\frac{1}{171}$
	x 0		x 0,096		x 2,395		x 0,427	
rMI	$\frac{0}{38}$	$\frac{0}{23}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{3}{20}$	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{5}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{0}{0}$
	x 0		x 1,948		x 0		x 0	
G/EI	$\frac{659}{287}$	$\frac{542}{370}$	$\frac{537}{406}$	$\frac{537}{395}$	$\frac{598}{304}$	$\frac{651}{262}$	$\frac{279}{154}$	$\frac{268}{167}$
	x 24,467 hs ↓		x 0,086		x 5,299 s ↑		x 0,743	

Legende s. S. 27

1. Reifungskurve der Erythropoese:

Die Kurven sind nahezu deckungsgleich, statistisch ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

2. Reifungskurve der Granulopoese:

Für die 24 - Stunden - Kultur ergibt sich eine hochsignifikante Rechtsverschiebung, in der 48 - und 72 - Stunden - Kultur ist jeweils eine Linksverschiebung hochsignifikant.

3. G/E-Index:

Im Originalpräparat beträgt er 2,2

In der 24 - Stunden - Kultur	K = 1,9	a.S. = 1,7
In der 48 - Stunden - Kultur	K = 1,2	a.S. = 2,4 hs ↑
In der 72 - Stunden - Kultur	K = 1,9	a.S. = 2,1

In der 48 - Stunden - Kultur zeigt sich ein hochsignifikanter Anstieg.

4. Mitoseindices:

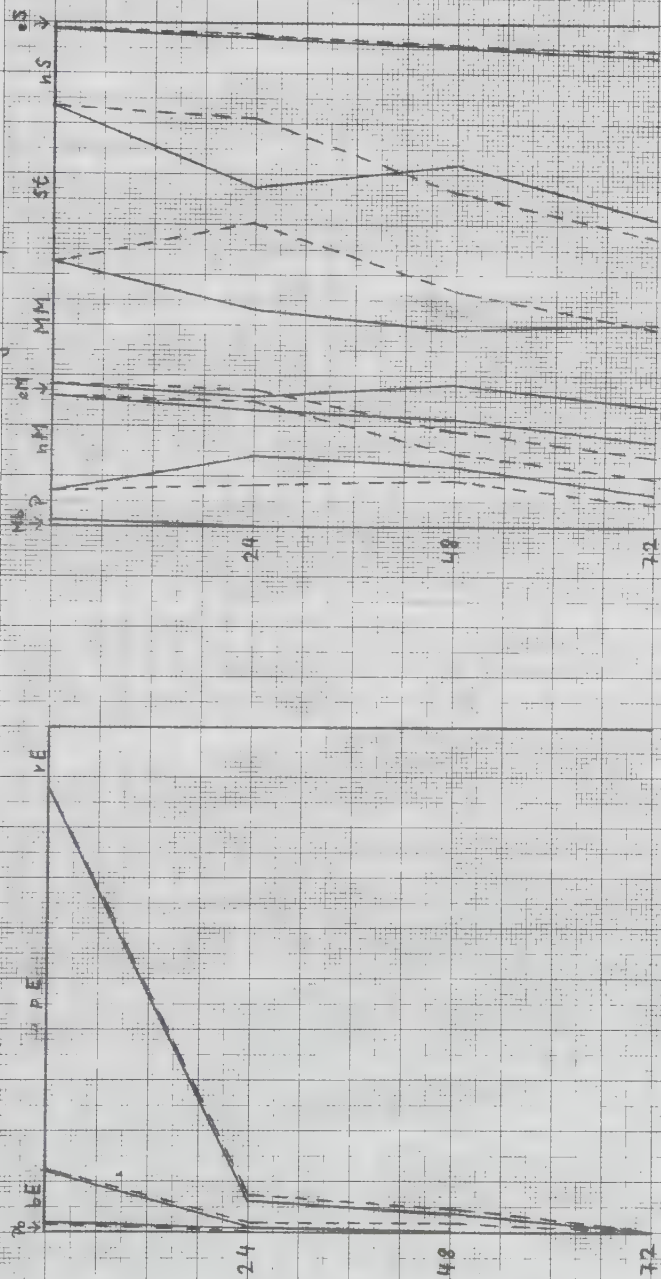
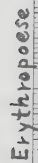
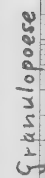
Im Originalpräparat beträgt der rote Mitoseindex 15,7 %.

In der 24 - Stunden - Kultur	K = 0	a.S. = 69
In der 48 - Stunden - Kultur	K = 0	a.S. = 0
In der 72 - Stunden - Kultur	K = 0	a.S. = 0

Im Originalpräparat beträgt der weiße Mitoseindex 5,9 %.

In der 24 - Stunden - Kultur	K = 18,8	a.S. = 26
In der 48 - Stunden - Kultur	K = 0	a.S. = 6,5
In der 72 - Stunden - Kultur	K = 0	a.S. = 0

Für beide Mitoseindices ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.



4th-5: Inochenmap, 1, gesamt an Inochenmappe unter Inochenmappe (Pat. B. 2. 2.)
ist Inochenmappe am Ende von D. Ende von D. 25

Tabelle 5 B., G. Zusatz: D. ausgefrorenes Serum

h	24		48		72	
	K	Z	K	Z	K	Z
Mb	2	2	3	1	1	-
P	86	49	57	60	39	26
nM	58	103	46	36	62	30
eM	15	13	36	28	43	25
bM	-	1	-	-	-	4
Pm	-	-	-	-	-	-
MM	110	213	54	185	97	129
St	153	120	162	138	126	119
nS	187	103	118	197	194	219
eS	15	14	24	30	40	32
bS	-	-	-	-	-	-
Moz	-	-	-	1	1	-
	x 84,237 hs↓		x 72,022 hs↑		x 27,302 hs↑	
Pb	1	2	1	2	-	-
bE	1	4	2	2	-	-
pE	19	23	10	9	-	-
oE	-	-	-	2	-	-
rE	311	331	389	268	327	282
	x 1,149		x 1,346		x 0	
wMI	$\frac{5}{266}$	$\frac{1}{380}$	$\frac{0}{196}$	$\frac{2}{308}$	$\frac{0}{242}$	$\frac{0}{274}$
	x 2,787		x 0,159		x 0	
rMI	$\frac{0}{21}$	$\frac{2}{29}$	$\frac{0}{13}$	$\frac{0}{14}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$
	x 0,204		x 0		x 0	
G/EI	$\frac{626}{332}$	$\frac{618}{360}$	$\frac{500}{402}$	$\frac{676}{283}$	$\frac{603}{327}$	$\frac{584}{282}$
	x 0,977		x 45,309 hs↑		x 1,350	

Legende s. S. 27

Fall 6 Pat. H.,H. Zusatz: ausgefrorenes Serum von D. Abb.6,Tab.6

1. Reifungskurve der Erythropoese:

Die Reifungskurven sind nahezu deckungsgleich, statistisch ergibt sich keine signifikante Abweichung.

2. Reifungskurve der Granulopoese:

Zu allen Kulturzeiten zeigen sich hochsignifikante Rechtsverschiebungen.

3. G/E-Index:

Im Originalpräparat beträgt der G/E-Index 2,1

In der 24 - Stunden - Kultur K = 1,9 a.S. = 2,2

In der 48 - Stunden - Kultur K = 1,7 a.S. = 1,7

In der 72 - Stunden - Kultur K = 1,3 a.S. = 1,2

In der 96 - Stunden - Kultur K = 1,0 a.S. = 1,2

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

4. Mitoseindices:

Im Originalpräparat und in allen Kulturen beträgt der rote Mitoseindex Null.

Im Originalpräparat beträgt der weiße Mitoseindex 7,6 %.

In der 24 - Stunden - Kultur K = 4,5 a.S. = 8,8

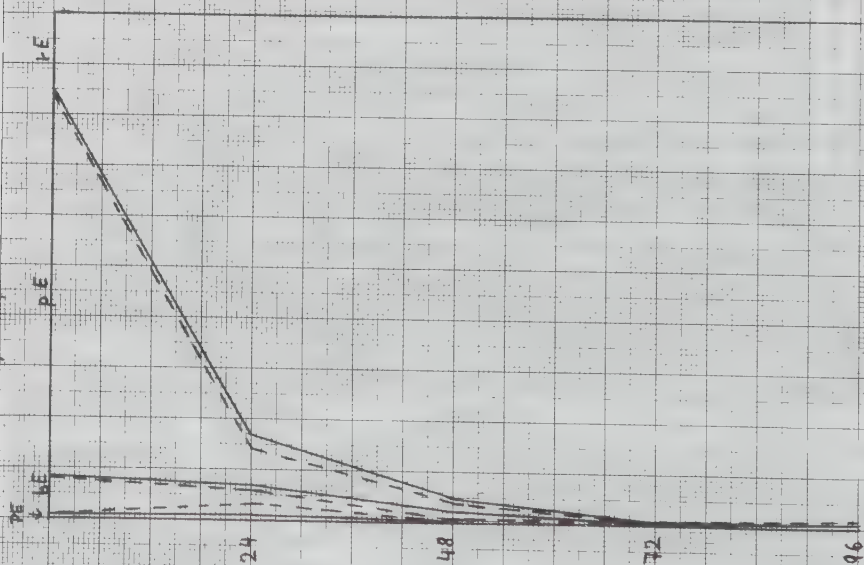
In der 48 - Stunden - Kultur K = 5,7 a.S. = 0

In der 72 - Stunden - Kultur K = 0 a.S. = 5,7

In der 96 - Stunden - Kultur K = 0 a.S. = 0

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Erythropoese



Granulopoese

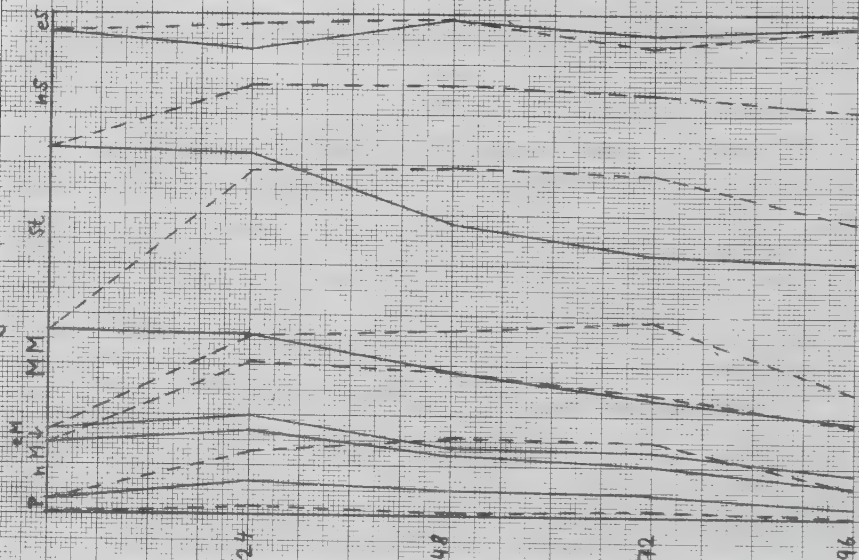


Abb. 6: Normales Knochenmark bis auf leicht angeregtes Retikulum (Pat. H. H.)
mit ausgefrorenem Serum von D. H. H. (Tende S. 25)

Tabelle 6 H., H Zusatz: D. ausgefrorenes Serum

h	24		48		72		96	
	K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Mb	2	12	4	5	2	7	2	1
P	44	73	27	85	23	70	9	27
nM	59	121	45	79	35	48	18	63
eM	18	33	8	48	14	76	11	31
bM	-	-	-	-	-	-	2	-
Pm	1	-	-	-	1	-	-	-
MM	101	221	92	193	50	152	47	167
St	221	117	181	96	152	83	153	111
nS	128	81	245	81	234	49	212	83
eS	43	16	7	5	20	34	13	12
bS	-	-	-	-	-	-	-	-
Moz	-	-	-	-	-	-	-	-
x 138,497 hs↑ x 212,555 hs↑ x 268,506 hs↑ x 175,612 hs↑								
Pb	4	10	2	-	-	1	-	-
bE	19	8	5	3	1	-	-	-
pE	31	26	10	12	-	1	4	6
oE	-	-	1	-	-	-	-	-
rE	266	257	342	338	401	431	466	416
x 7,071 x 0,810 x 0,004 x 0,239								
wMI	$\frac{1}{224}$	$\frac{4}{456}$	$\frac{1}{175}$	$\frac{0}{410}$	$\frac{0}{125}$	$\frac{2}{351}$	$\frac{0}{89}$	$\frac{0}{289}$
x 0,018 x 0,190 x 0,001 x 0								
rMI	$\frac{0}{59}$	$\frac{0}{44}$	$\frac{0}{18}$	$\frac{0}{15}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{6}$
x 0 x 0 x 0 x 0								
G/EI	$\frac{617}{320}$	$\frac{674}{301}$	$\frac{609}{360}$	$\frac{592}{353}$	$\frac{531}{402}$	$\frac{519}{433}$	$\frac{467}{470}$	$\frac{495}{422}$
x 2,343 x 0,008 x 1,096 x 3,182								

Legende s. S. 27

1. Reifungskurve der Erythropoese:

In der 24 - Stunden - Kultur zeigt sich eine hochsignifikante Linksverschiebung, in der 48 - Stunden - Kultur eine hochsignifikante Rechtsverschiebung.

2. Reifungskurve der Granulopoese:

In allen Kulturzeiten, bis 96 Stunden, liegt eine hochsignifikante Rechtsverschiebung vor.

3. G/E-Index:

Im Originalpräparat beträgt der G/E-Index 2,1

In der 24 - Stunden - Kultur K = 1,9 a.S. = 0,8 s↓

In der 48 - Stunden - Kultur K = 1,7 a.S. = 1,6

In der 72 - Stunden - Kultur K = 1,3 a.S. = 1,4

In der 96 - Stunden - Kultur K = 1,0 a.S. = 1,1

Ein signifikanter Abfall ergibt sich in der 24 - Stunden - Kultur.

4. Mitoseindices:

Im Originalpräparat beträgt der rote Mitoseindex Null.

In der 24 - Stunden - Kultur K = 0 a.S. = 43,5

In der 48 - Stunden - Kultur K = 0 a.S. = 0

In der 72 - Stunden - Kultur K = 0 a.S. = 0

In der 96 - Stunden - Kultur K = 0 a.S. = 0

Im Originalpräparat beträgt der weiße Mitoseindex 7,6%.

In der 24 - Stunden - Kultur K = 4,5 a.S. = 0

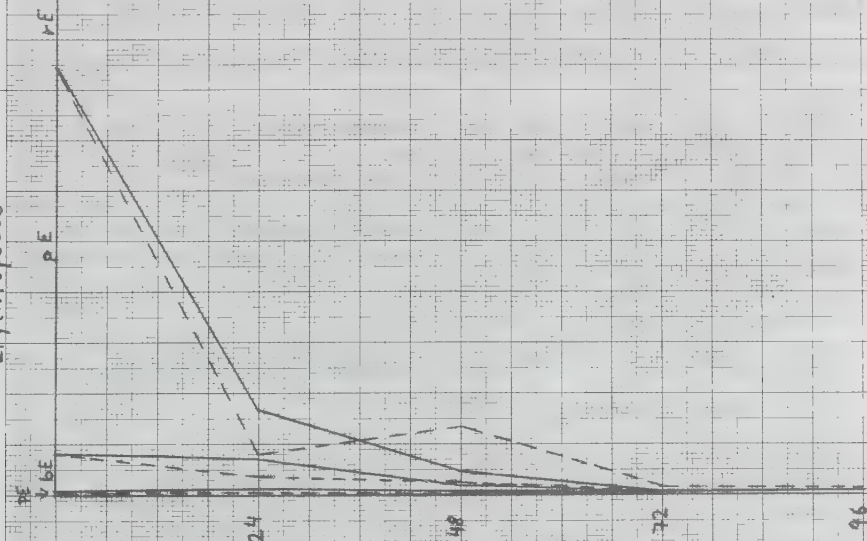
In der 48 - Stunden - Kultur K = 5,7 a.S. = 0

In der 72 - Stunden - Kultur K = 0 a.S. = 10,3

In der 96 - Stunden - Kultur K = 0 a.S. = 0

Für beide Mitoseindices ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Erythropoese



Granulopoese

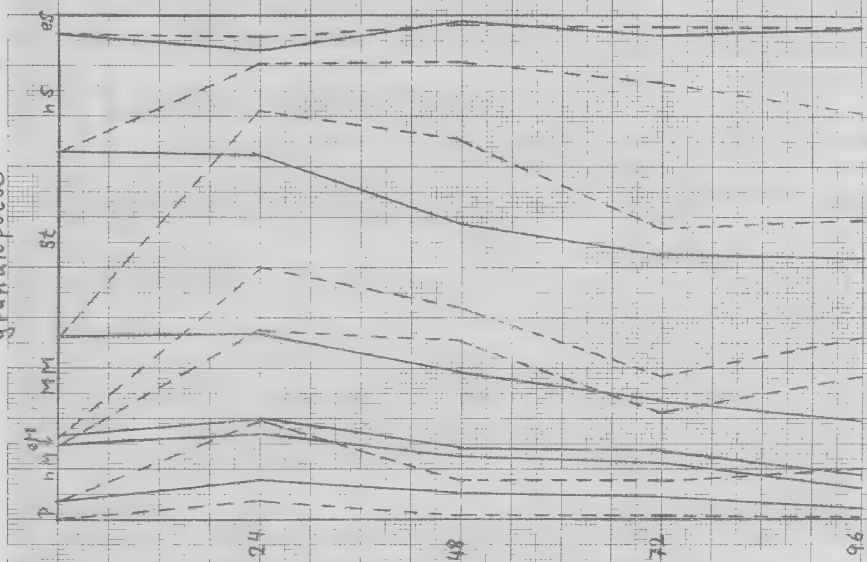


Abb. 7: Normales Knochenmark bis auf leicht. r. myeloisches Defizit (Dat. I. 1. 1955) mit aufgefrorenem Serum von G. Legende S. S. 25

Tabelle 7 H., H Zusatz: G. ausgefrorenes Serum

h	24		48		72		96	
	K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Mb	2	15	4	4	2	4	2	3
P	44	68	27	41	23	34	9	47
nM	59	78	45	158	35	69	18	92
eM	18	54	8	38	14	36	11	38
bM	-	-	-	-	-	-	2	-
Pm	1	-	-	-	1	-	-	-
MM	101	133	92	193	50	151	47	117
St	221	38	181	87	152	146	153	108
nS	128	23	245	43	234	56	212	83
eS	43	19	7	10	20	11	13	13
bS	-	-	-	-	-	-	-	-
Moz	-	-	-	-	-	-	-	-
x 225,906 hs↓ x 295,545 hs↓ x 186,869 hs↓ x 185,726 hs↓								
Pb	4	4	2	1	-	1	-	1
bE	19	15	5	8	1	1	-	1
pE	31	24	10	40	-	4	4	4
oE	-	3	1	-	-	-	-	-
rE	266	488	342	322	401	364	466	442
x 15,533 hs↑ x 19,260 hs↓ x 2,939 x 0,083								
wMI	$\frac{1}{224}$	$\frac{0}{348}$	$\frac{1}{175}$	$\frac{0}{434}$	$\frac{0}{125}$	$\frac{3}{291}$	$\frac{0}{89}$	$\frac{0}{297}$
	x 0,048		x 0,218		x 0,250		x 0	
rMI	$\frac{0}{59}$	$\frac{2}{46}$	$\frac{0}{18}$	$\frac{0}{49}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{6}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{6}$
	x 0,748		x 0		x 0		x 0	
G/EI	$\frac{617}{320}$	$\frac{428}{534}$	$\frac{609}{360}$	$\frac{574}{371}$	$\frac{531}{402}$	$\frac{507}{370}$	$\frac{467}{470}$	$\frac{501}{448}$
	x 87,494 hs↓		x 0,900		x 0,148		x 1,645	

Legende s. S. 27

1. Reifungskurve der Erythropoese:

In der 24 - Stunden - Kultur ergibt sich eine hochsignifikante Rechtsverschiebung, in der 72 - Stunden - Kultur eine hochsignifikante Linksverschiebung.

2. Reifungskurve der Granulopoese:

Zu allen Kulturzeiten, bis 72 Stunden, liegt eine hochsignifikante Rechtsverschiebung vor.

3. G/E-Index:

Im Originalpräparat beträgt er 1,5

In der 24 - Stunden - Kultur $K = 1,4$ a.S. = 0,9 hs ↓

In der 48 - Stunden - Kultur $K = 1,5$ a.S. = 1,2 hs ↓

In der 72 - Stunden - Kultur $K = 1,5$ a.S. = 1,3

Für die 24 - und 48 - Stunden - Kulturen ergeben sich hochsignifikante Abfälle der G/E-Indices.

4. Mitoseindices:

Im Originalpräparat beträgt der rote Mitoseindex 26,6 %.

In der 24 - Stunden - Kultur $K = 67$ a.S. = 58

In der 48 - Stunden - Kultur $K = 24$ a.S. = 0

In der 72 - Stunden - Kultur $K = 0$ a.S. = 13,7

Im Originalpräparat beträgt der weiße Mitoseindex 4,1 %.

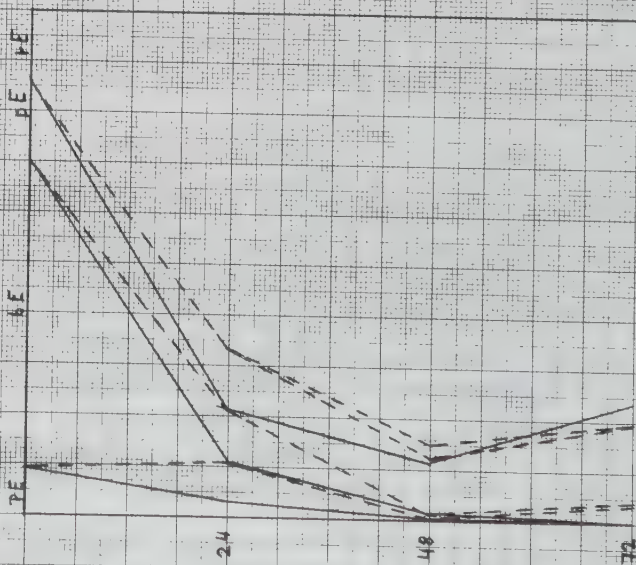
In der 24 - Stunden - Kultur $K = 23,4$ a.S. = 11

In der 48 - Stunden - Kultur $K = 21,0$ a.S. = 9,3

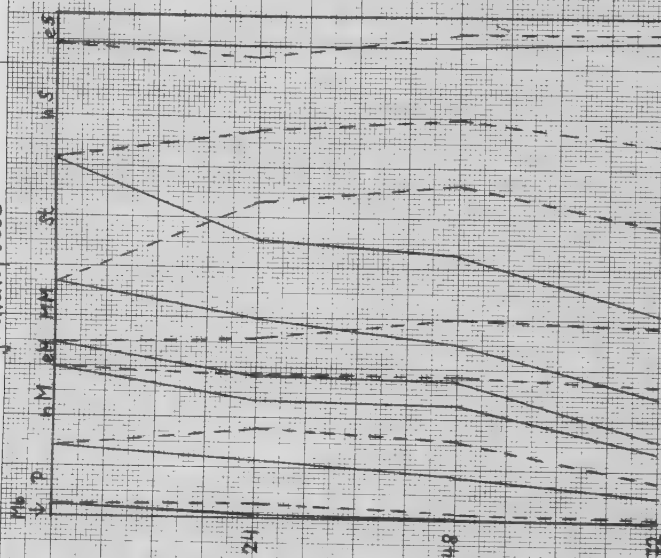
In der 72 - Stunden - Kultur $K = 0$ a.S. = 0

Für die roten und weißen Mitoseindices ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Erythropoese



Granulopoese



'bb. 8: Granuloblastenmark bei Dekompressionssyndrom M. Richter (Int. J. 11) mit thesophoren Serum von G. Toxide S. 9, 25

Tabelle 8 S., H. Zusatz: G. ausgefrorenes Serum

h	24		48		72	
	K	Z	K	Z	K	Z
Mb	2	13	3	7	-	3
P	59	65	46	69	26	35
nM	65	49	79	65	46	89
eM	28	34	27	55	14	62
bM	-	3	-	-	-	-
Pm	-	-	-	-	-	-
MM	64	115	41	132	46	99
St	85	63	99	63	92	80
nS	209	66	231	84	296	111
aS	32	36	34	16	26	16
bS	-	-	-	-	-	-
Moz	-	-	1	-	-	-
x 97,456 hs↓ x 145,053 hs↓ x 152,889 hs↓						
Pb	12	52	1	3	-	12
bE	29	48	3	3	-	2
pE	38	62	37	45	86	58
oE	1	2	1	10	-	2
rE	297	319	325	358	280	296
x 24,023 hs↓ x 6,744 x 18,117 hs↑						
wMI	$\frac{5}{213}$	$\frac{3}{276}$	$\frac{4}{192}$	$\frac{3}{325}$	$\frac{0}{132}$	$\frac{0}{288}$
	x 0,506		x 0,480		x 0	
rMI	$\frac{5}{75}$	$\frac{9}{155}$	$\frac{1}{42}$	$\frac{0}{61}$	$\frac{0}{86}$	$\frac{1}{73}$
	x 0,284		x 0,031		x 0,005	
G/EI	$\frac{544}{377}$	$\frac{444}{483}$	$\frac{561}{367}$	$\frac{491}{419}$	$\frac{546}{366}$	$\frac{495}{370}$
	x 23,167 hs↓		x 7,922 hs↓		x 1,278	

Legende s. S. 27

Zusammenfassung der Fälle mit einem Zusatz von frischem Serum.

(1 - 4)

1. Reifungskurve der Erythropoese: Abb.9, Tab.9

Es ergibt sich mit Ausnahme der 48 - Stunden - Kultur eine signifikante Linksverschiebung.

2. Reifungskurve der Granulopoese: Abb.9, Tab.9

Hier zeigt sich für alle Reifungskurven der Zusatzkulturen eine hochsignifikante Rechtsverschiebung.

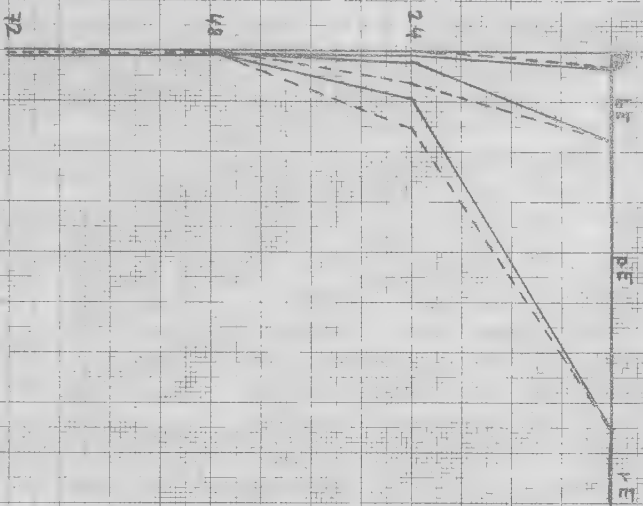
3. G/E-Index: Tab. 10 a

In der 24 - Stunden - Kultur sinkt der G/E-Index hochsignifikant ab, während er in der 48 - und 72 - Stunden - Kultur hochsignifikant ansteigt. Die 96 - Stunden - Kultur ist ohne signifikanten Unterschied.

4. Mitoseindices: Tab. 11 a Tab. 12 a

Für die roten und weißen Mitoseindices ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Erythropoese



Granulopoese

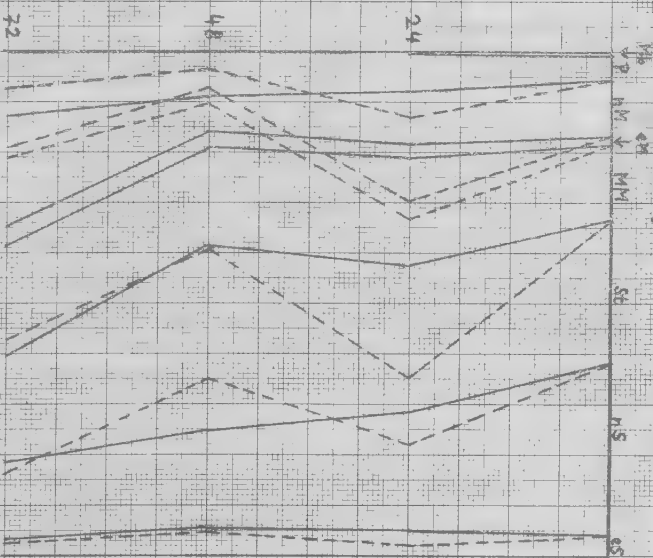


Abb. 1: Knochenmark bei 1. Kreislaufrunde im 1. Lebenstag nach Nierenschädigung bei G. 1. Serie S. 5. 25

Tabelle 9

Zusammenfassung und Signifikanzberechnung
der Fälle (1 - 4) (frisches Serum)

a) Granulopoese:

	24		48		72		96	
	K	f	K	f	K	f	K	f
Mb	9	26	5	11	19	5	2	3
P	294	392	179	241	181	247	36	47
nM	511	412	245	369	354	303	91	66
eM	74	97	100	114	83	123	11	82
bM	-	1	-	-	1	7	-	1
Pm	1	4	2	2	9	2	19	33
MM	503	555	445	652	436	720	54	112
St	582	464	640	584	674	684	116	140
nS	471	391	606	411	630	336	197	62
eS	103	78	174	82	93	67	49	16
bS	-	-	-	-	1	-	-	-
Moz	8	11	11	9	22	14	25	-

x 62,959 hs↓ x 148,716 hs↓ x 205,346 hs↓ x 198,217 hs↓

b) Erythropoese:

Pb	18	25	6	9	4	9	4	1
bE	53	34	27	25	14	18	15	4
pE	127	171	118	92	91	45	2	-
oE	4	3	4	-	1	-	-	-
rE	762	988	1202	1030	1065	899	263	260

x 11,039 s↑ x 5,106 x 13,744 s↑ x 9,539 s↑

Legende s. S. 27

Tabelle 10 a

Zusammenfassung und Signifikanzberechnung
der G/E-Indices

h	0	24		48		72		96	
		K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Fall 1 (Gf)	2,0	2,3	2,8	1,4	2,8	1,8	1,4	-	-
Fall 2 (Gf)	2,0	2,0	2,0	2,7	2,8	1,6	3,6	-	-
Fall 3 (Df)	3,0	3,9	1,9	2,1	2,1	4,3	4,1	2,5	3,0
Fall 4 (Df)	2,3	2,3	1,5	1,3	1,4	2,0	2,5	1,8	1,6
a) Mw.d.Fälle 1 - 4:	2,3	2,6	2,1	1,9	2,3	2,4	2,9	2,2	2,3
Fall 5 (Da)	2,2	1,9	1,7	1,2	2,4	1,9	2,1	-	-
Fall 6 (Da)	2,1	1,9	2,2	1,7	1,7	1,3	1,2	1,0	1,2
Fall 7 (Ga)	2,1	1,9	0,8	1,7	1,6	1,3	1,4	1,0	1,1
Fall 8 (Ga)	1,5	1,4	0,9	1,5	1,2	1,5	1,3	-	-
b) Mw.d.Fälle 5 - 8:	2,0	1,8	1,4	1,5	1,7	1,5	1,5	1,0	1,1
c) Mw.d.Fälle 1 - 8:	2,2	2,2	1,7	1,7	2,0	2,0	2,2	1,6	1,7

Signifikanzberechnung für die G/E-Indices der

- a) Fälle 1 - 4
frisches Serum x 20,11 hs↓ x 14,87 hs↑ x 12,21 hs↑ x 0,39
- b) Fälle 5 - 8
ausgefrorenes Serum x 47,33 hs↓ x 1,98 x 3,46 x 4,68 s↑
- c) Fälle 1 - 8
alle x 66,83 hs↓ x 13,21 hs↑ x 0,75 x 4,32 s↑

Tabelle 10 b

Zusammenfassung der G/E-Indices getrennt für das
Serum von G(Gf + Ga) und das Serum von D (Df + Da)

h	0	24		48		72		96	
		K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Mw.d.Fälle ohne Leberzirrhose 1,2,7,8 (G):	1,9	1,9	1,6	1,8	2,1	1,6	1,9	1,0	1,1
Mw.d.Fälle mit Leberzirrhose 3,4,5,6 (D):	2,4	2,5	1,8	1,6	1,9	2,4	2,5	1,8	1,9

Legende s. S. 27

Tabelle 11 a

Zusammenfassung und Signifikanzberechnung
der roten Mitoseindizes (angegeben in pro mille)

h	0	24		48		72		96	
		K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Fall 1 (Gf)	11,5	0	0	0	0	0	0	-	-
Fall 2 (Gf)	22,0	0	0	0	0	0	0	-	-
Fall 3 (Df)	23,0	0	51,3	0	0	0	0	100,0	0
Fall 4 (Df)	12,7	0	0	20,0	150,0	0	0	0	0
a) Mw.d.Fälle									
1 - 4:	17,0	0	12,8	5,0	37,6	0	0	50,0	0
Fall 5 (Da)	15,7	0	69,0	0	0	0	0	-	-
Fall 6 (Da)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fall 7 (Ga)	0	0	43,5	0	0	0	0	0	0
Fall 8 (Ga)	26,6	67,0	58,0	24,0	0	0	13,7	-	-
b) Mw.d.Fälle									
5 - 8:	10,6	16,7	42,6	6,0	0	0	3,4	0	0
c) Mw.d.Fälle									
1 - 8:	13,9	8,4	27,7	5,5	18,7	0	1,7	12,5	0

Signifikanzberechnung für die roten Mitoseindizes der

a) Fälle 1 - 4				
frisches Serum	x 0,86	x 1,47	x 0	x 0,24
b) Fälle 5 - 8				
ausgefrorenes Serum	x 1,82	x 1,51	x 0,55	x 0
c) Fälle 1 - 8				
alle	x 2,66	x 0,13	x 1,00	x 0,59

Tabelle 11 b

Zusammenfassung der roten Mitoseindizes getrennt für das
Serum von G (Gf + Ga) und das Serum von D (Df + Da)

h	0	24		48		72		96	
		K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Mw.d.Fälle ohne Leberzirrhose									
1,2,7,8 (G):	15,0	16,7	25,4	6,0	0	0	3,4	0	0
Mw.d.Fälle mit Leberzirrhose									
3,4,5,6 (D):	12,8	0	30,2	5,0	37,6	0	0	33,3	0

Legende s. S. 27

Tabelle 12 a

Zusammenfassung und Signifikanzberechnung
der weißen Mitoseindices (angegeben in pro mille)

h	0	24		48		72		96	
		K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Fall 1 (Gf)	14,2	7,5	9,7	25,0	0	0	0	-	-
Fall 2 (Gf)	13,0	1,8	10,0	3,4	2,4	4,7	0	-	-
Fall 3 (Df)	18,0	4,7	13,3	1,0	5,4	20,0	16,3	19,0	0
Fall 4 (Df)	12,9	8,3	8,3	3,7	9,3	7,9	30,2	6,0	5,9
a) Mw.d.Fälle									
1 - 4:	14,5	5,6	10,3	8,3	4,3	8,1	11,6	12,5	3,0
Fall 5 (Da)	5,9	18,8	26,0	0	6,5	0	0	-	-
Fall 6 (Da)	7,6	4,5	8,8	5,7	0	0	5,7	0	0
Fall 7 (Ga)	7,6	4,5	0	5,7	0	0	10,3	0	0
Fall 8 (Ga)	4,1	23,4	11,0	21,0	9,3	0	0	-	-
b) Mw.d.Fälle									
5 - 8:	6,3	12,8	11,4	8,1	4,0	0	4,0	-	-
c) Mw.d.Fälle									
1 - 8:	10,4	9,2	10,9	8,2	4,1	4,1	7,8	6,3	1,5

Signifikanzberechnung für die weißen Mitoseindices der

a) Fälle 1 - 4				
frisches Serum	x 0,07	x 2,18	x 2,22	x 1,03
b) Fälle 5 - 8				
ausgefrorenes Serum	x 3,73	x 2,21	x 2,39	x 0
c) Fälle 1 - 8				
alle	x 1,27	x 4,56 s↓	x 2,54	x 1,92

Tabelle 12 b

Zusammenfassung der weißen Mitoseindices getrennt für das
Serum von G (Gf + Ga) und das Serum von D (Df + Da)

h	0	24		48		72		96	
		K	Z	K	Z	K	Z	K	Z
Mw.d.Fälle ohne Leberzirrhose									
1,2,7,8 (G):	9,2	9,3	7,7	13,8	2,9	1,2	2,6	0	0
Mw.d.Fälle mit Leberzirrhose									
3,4,5,6 (D):	11,1	9,1	14,1	2,6	5,3	7,0	13,1	8,3	2,0

Legende s. S. 27

Zusammenfassung der Fälle 5 - 8 Zusatz: ausgefrorenes Serum.

1. Reifungskurve der Erythropoese: Abb. 10, Tab. 13

Bis zur 72 - Stunden - Kultur ergibt sich eine hochsignifikante Rechtsverschiebung der Reifungskurven, weil der Fall 8 als M. Biermer (s. S. 22) sich, wie bekannt, entgegengesetzt verhält und die Fälle 5 - 7 nur wenig abweichen. Die 96 - Stunden - Kultur zeigt keine signifikanten Unterschiede.

2. Reifungskurve der Granulopoese: Abb. 10, Tab. 10

Die Reifungskurven aller Zusatzkulturen sind deutlich rechtsverschoben, der Unterschied ist hochsignifikant.

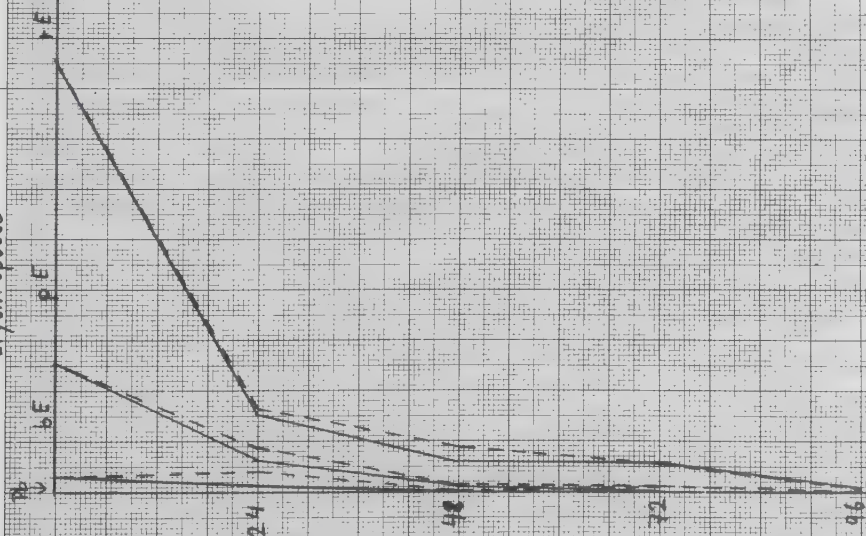
3. G/E-Index: Tab. 10 a

Hier ergibt sich ein hochsignifikanter Abfall des G/E-Index für die 24 - Stunden - Kultur und ein signifikanter Anstieg in der 96 - Stunden - Kultur.

4. Mitoseindices: Tab. 11 a, Tab. 12 a

Für die roten und weißen Mitoseindices ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Erythropoese



Granulopoese

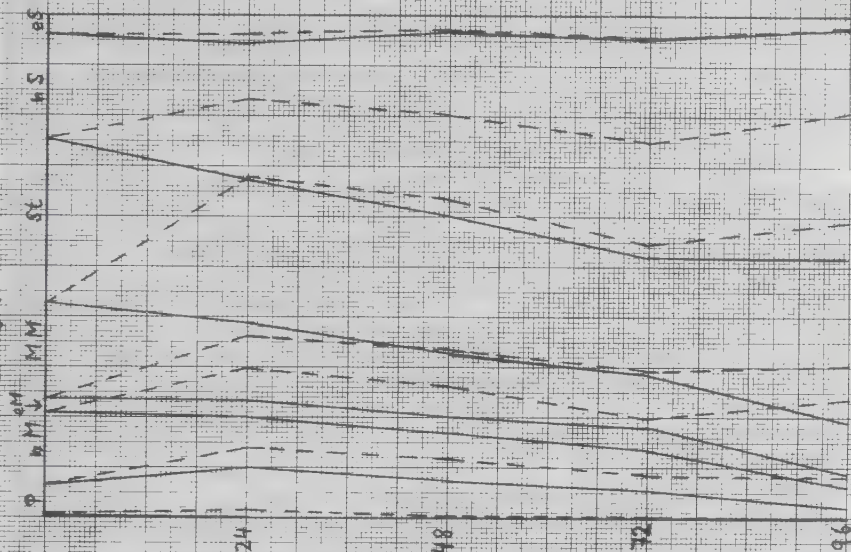


Abb. 10: Zusammenfassung der Fälle 5 - 7 mit Ausformungen, mit Teende 9. 10.

Tabelle 13

Zusammenfassung und Signifikanzberechnung
der Fälle 5 - 8 (ausgefrorenes Serum)

a) Granulopoese:

	24		48		72		96	
	K	a	K	a	K	a	K	a
Mb	8	42	14	17	5	14	4	4
P	233	255	157	255	111	165	18	74
nM	241	351	215	338	178	236	36	155
eM	79	134	79	169	85	199	22	69
bM	-	4	-	-	-	4	4	-
Pm	2	-	-	-	2	-	-	-
MM	376	682	279	703	243	551	94	284
St	680	338	623	384	522	428	306	219
nS	652	273	839	405	958	435	424	166
eS	133	85	72	61	106	93	26	25
bS	-	-	-	-	-	-	-	-
Moz	-	-	1	1	1	-	-	-
	x 422,565 hs↓		x 475,169 hs↓		x 387,017 hs↓		x 357,640 hs↓	

b) Erythropoese:

Pb	21	68	6	6	-	14	-	1
bE	68	75	15	16	2	3	-	1
pE	119	135	67	106	86	63	8	10
oE	1	5	3	12	-	2	-	-
rE	1140	1395	1398	1286	1409	1373	932	858
	x 18,953 hs↓		x 17,544 hs↓		x 19,622 hs↓		x 2,578	

Legende s. S. 27

Zusammenfassung aller Fälle mit den Zusätzen von frischem
und ausgefrorenem Serum. (1 - 8)

1. Reifungskurve der Erythropoese: Abb. 11

Für die Erythropoese sind die Reifungskurven der Kulturen mit Eigenserum einerseits und mit frischem und ausgefrorenem Serum andererseits deckungsgleich.

2. Reifungskurve der Granulopoese: Abb. 11

Hier zeigt sich eine sehr deutliche Rechtsverschiebung für die Reifungskurven der Zusatzkulturen.

3. G/E-Index: Tab. 10 a

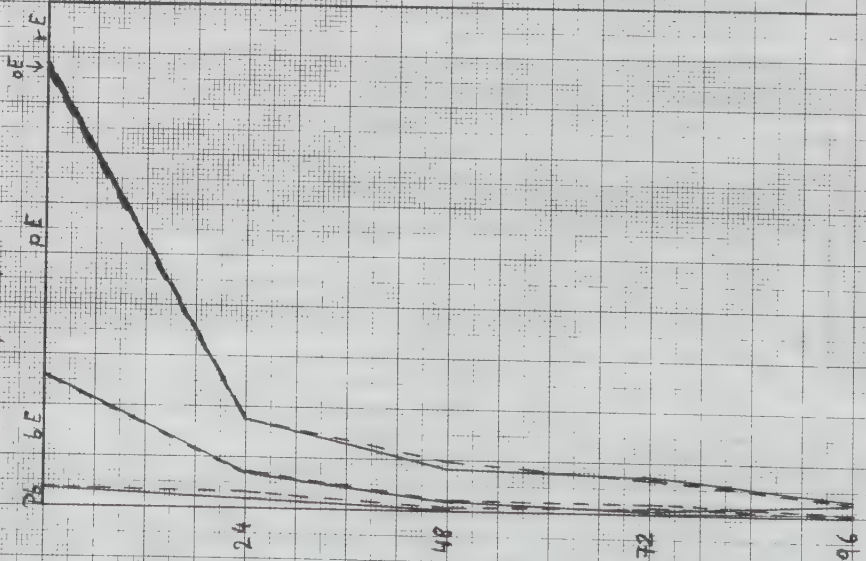
In der 24 - Stunden - Kultur ergibt sich ein hochsignifikanter Abfall des G/E-Index, während in der 48 - und 96 - Stunden - Kultur ein hoch - bzw. nur ein signifikanter Anstieg festzustellen ist.

4. Mitoseindices: Tab. 11 a Tab. 12 a

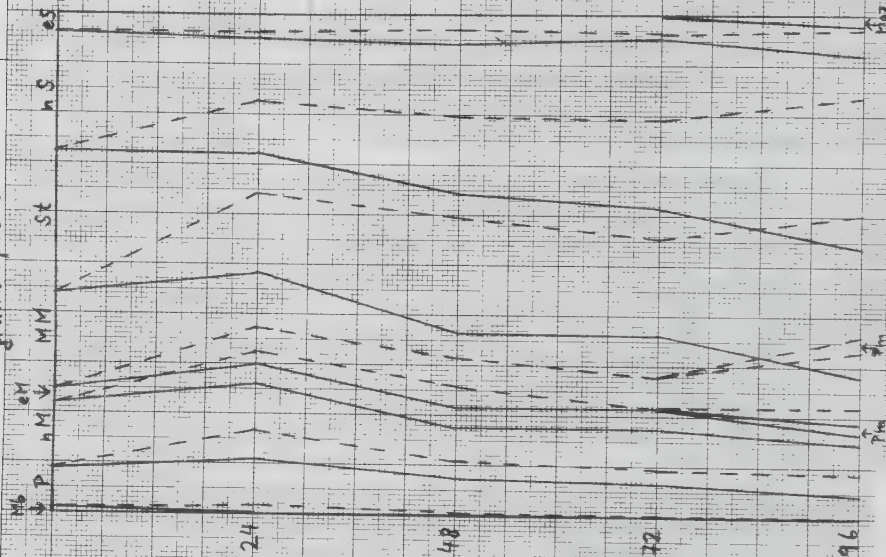
Die roten Mitoseindices zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Die weißen Mitoseindices zeigen nur in der 48 - Stunden - Kultur einen signifikanten Abfall.

Erythropoese



Granulopoese



Zusammenfassung der G/E-Indices und Mitoseindices getrennt für das Serum von G. (Fälle 1,2,7,8) und das Serum von D. (Fälle 3,4,5,6). s. S. 53, 54, 55.

1. G/E-Index: Tab. 10 b

Alle Mittelwerte der G/E-Indices, einerseits die der Fälle mit Serum von G. (reine Splenomegalie) und andererseits die der Fälle mit Serum von D. (Splenomegalie + Leberzirrhose), zeigen in ihrem Verhalten die gleiche Tendenz wie die Mittelwerte der Fälle 1 - 4, 5 - 8 und 1 - 8.

2. Mitoseindices:

a) roter Mitoseindex: Tab. 11 b

Die Mittelwerte zeigen bei Zusatz des Serums der reinen Splenomegalie (G.) eine geringe Erhöhung nach 24 Stunden, nach Zusatz von Serum bei zusätzlicher Leberzirrhose eine stärkere Erhöhung bis 48 Stunden (D).

b) weißer Mitoseindex: Tab. 12 b

Diese Mittelwerte zeigen mit dem Serum der reinen Splenomegalie (G.) eine Erniedrigung, mit Serum bei zusätzlicher Leberzirrhose eine Erhöhung des Mitoseindex bis 72 Stunden.

Die karyologischen Kurven-

Hierbei werden die Mitosen aller Fälle verwertet, die gezählt wurden, mit Ausnahme der Originalpräparate und der 96 - Stunden - Kulturen. Die Mitosen der Originalpräparate wurden weggelassen, da es naturgemäß keine vergleichbaren Präparate gibt, desgleichen die der 96 - Stunden - Kultur, weil hier nur 4 Fälle zur Verfügung standen und damit kein einheitliches Bild aller 8 Fälle aufgezeigt werden kann.

————— Kontrolle — — — — — Zusatz ;

1. Erythropoese:

Insgesamt wurden 24 Mitosen gezählt, wobei auf die Kontrollpräparate 7 und auf die Zusatzpräparate 17 entfielen. Da die Gesamtzahl von 24 Mitosen zu gering ist, bleibt dieses Ergebnis unberücksichtigt.

2. Granulopoese:

Insgesamt wurden 103 Mitosen gezählt, wobei auf die Kontrollpräparate 48 und auf die Zusatzpräparate 55 entfielen. Die Vermehrung der Mitosen in den Zusatzpräparaten ist nur scheinbar, da die Zahl der teilungsfähigen Zellen auch größer geworden ist.

Der auffälligste Unterschied zwischen Kontroll - und Zusatzkurve ist der, daß sich die Anzahl der frühen Metaphasen der Zusatzkulturen im Vergleich zu den Kontrollkulturen nahezu verdoppelt hat. Sonst ergibt sich ein fast deckungsgleiches Mitosespektrum.

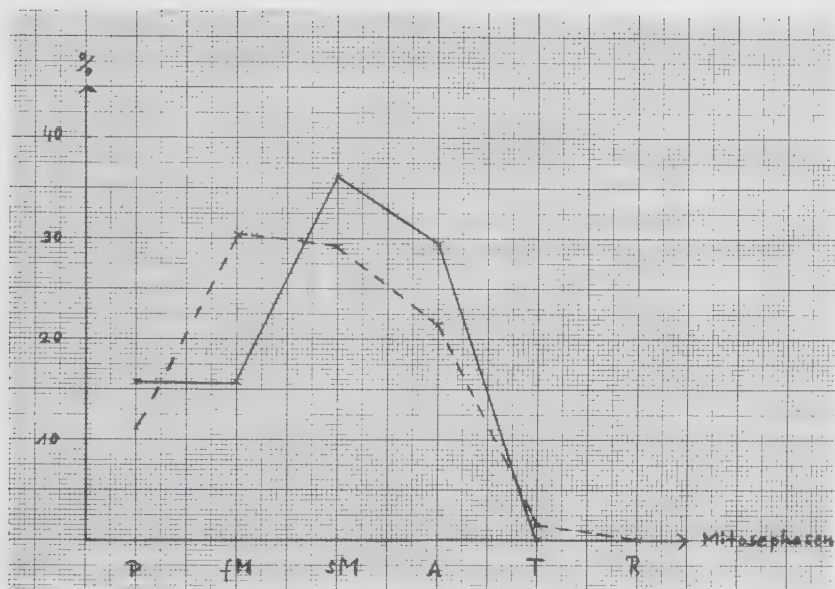


Abb. 12: Karyologische Kurve für die Granulopoese ohne die Mitosen der Originalpräparate und Präparate der 96 - Stunden - Kulturen.

Legende für die karyologischen Kurven.

Abszisse: Aufgetragen sind die Mitosephasen von der Prophase bis zur Rekonstruktionsphase im 2-cm-Abstand.

Ordinate: Anzahl der Mitosephasen in Prozent, dabei entsprechen 2 cm 10 % Mitosephasen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Reifungskurven der Erythropoese: Abb. 9,10, Tab. 9,10

Während bei Zusatz von frischem Serum (Fälle 1 - 4) lediglich in der 48 - Stunden - Kultur eine Linksverschiebung zu sehen ist, zeigt der Zusatz von ausgefrorenem Serum (Fälle 5 - 8) bis zur 72 - Stunden - Kultur eine Rechtsverschiebung. Diese Rechtsverschiebung der Mittelwertskurve ist durch den M. Biermer des Falles 8 bedingt. Bei den Fällen mit normaler Erythropoese findet man bei beiden Zusätzen eine geringe, aber häufig signifikante, Reifungsbeschleunigung.

2. Reifungskurven der Granulopoese: Abb. 9,10,11 Tab. 9,10

Für die Fälle mit frischem und ausgefrorenem Serum sowie für beide Gruppen zusammengefaßt, ergibt sich das sehr deutliche Bild einer einheitlichen Rechtsverschiebung, also einer starken, hochsignifikanten Reifungshemmung.

3. G/E-Indices: Tab. 10 a

Sie erniedrigen sich insgesamt hochsignifikant in der 24 - Stunden - Kultur, während später ein deutlicher, meist signifikanter, Anstieg zu verzeichnen ist. Die relative Vermehrung der Erythropoese in der 24 - Stunden - Kultur wird also durch das Serum der Splenomegalie - Patienten weiter verstärkt. Später macht sich die Reifungsbeschleunigung der Erythropoese und die Reifungshemmung der Granulopoese der Reifungskurven auch hier bemerkbar.

4. Mitosen: Tab. 11 a, b, 12 a, b, Abb. 12

Die Gegenüberstellung der Mitoseindices bei frischem (Fälle 1 - 4) und ausgefrorenem Serum (Fälle 5 - 8) zeigt,

daß es keinen wesentlichen Unterschied gibt.

Die Gegenüberstellung der Mitoseindices bei Serum mit dem reinen Milztumor (G.) und bei Serum mit zusätzlicher Leberzirrhose (D.) zeigt, daß das Serum bei zusätzlicher Leberzirrhose die Mitoseindices, besonders der Granulopoese, erhöht.

Bei Verwendung des Serums von Splenomegalie - Patienten im Vergleich zu den Kontrollen zeigt die Mitosephasenverteilung eine relative Verdoppelung der frühen Metaphasen.

5. Durch die Verwendung von ausgefrorenem Serum treten dieselben Veränderungen wie durch Zusatz von frischem Serum ein. (Abb. 9,10,11, Tab. 9,10, 11 a, b, 12 a, b, 13 a, b)

Die scheinbare Umkehr des Reifungsverhaltens der Erythropoese ist nicht durch den Zusatz, sondern durch das Megaloblastenmark des Falles 8 bedingt.

BOLL (10) beschrieb in einer Arbeit die Kinetik des Knochenmarks beim Milztumor nach dem Verhalten in der 3 - Tage - Kultur. Die vorliegende Arbeit untersucht demgegenüber die Kinetik des Knochenmarks mit normaler Hämatopoese an 8 Knochenmarkproben unter Zugabe von Serum bei Splenomegalie.

Die Erythropoese zeigt in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von BOLL (10) eine gute Ausreifungstendenz. Die Regeneration geht, durch den Zusatz von Splenomegalieserum wie beim Knochenmark der Splenomegalie - Patienten und wie bei der normalen Erythropoese, zurück. Ihre Beobachtung, daß in der Hälfte aller Fälle in den ersten 24 Stunden keine Verschiebung der Differentialverteilung eintritt, bestätigt sich jedoch bei dem Serumzusatz nicht. Der G/E-Index fällt bis zur 24 - Stunden - Kultur hochsignifikant wie bei BOLL ab, das bedeutet eine relative Zunahme der Erythropoese. Später kommt es durch das Splenomegalieserum nach der Differentialverteilung zu einer guten Ausreifung der Erythroblasten, im Gegensatz zu den Knochenmark - Zellen bei Splenomegalie aber zu einem Anstieg des G/E-Index. Dieser Anstieg ist wegen der Vermehrung der reifen Erythroblasten wohl nicht als Ausdruck einer Ausreifung bis zu den Erythrozyten aufzufassen, sondern ist auf die, durch die hochsignifikante Reifungshemmung entstandene, relative Vermehrung der Granulopoese zurückzuführen.

Die reifungsgeförderte und im wesentlichen regenerationsunbeeinflusste Erythropoese im Zusammenhang mit der Vermehrung der reifen Erythroblasten stimmt mit BOLL (10) überein und bestätigt damit

die von JOMBRES (20) angenommene Entkernungsstörung bei Splenomegalie.

Bezüglich der Granulopoese wird eine hochsignifikante Reduzierung der Reifungstendenz mit starker Zunahme der Granuloblasten festgestellt. Diese reduzierte Reifungstendenz nach Zusatz von Splenomegalieserum übertrifft noch die Reifungshemmung des Knochenmarks bei Splenomegalie (10). Wie auch hier (10) kommt es nach längerer Kulturzeit nicht zur Vermehrung von Segmentkernigen im Gegensatz zu den Kontrollkulturen und bei der normalen Granulopoese (9).

Die Regeneration der Granulopoese ist bei den Kulturen mit dem Zusatz von Splenomegalieserum wie beim Knochenmark von Splenomegalie - Patienten (10) in der 24 - Stunden - Kultur gering stimuliert, erniedrigt sich dann aber abweichend in der 48 - Stunden - Kultur. (Tab. 12a, S. 55) Bisher nicht beobachtet wurde die Verdoppelung der Anzahl der frühen Metaphasen, wie die karyologische Kurve (Abb. 12, S. 63) zeigt. Ließe sich diese Feststellung durch ein größeres Zahlenmaterial bestätigen, so wäre die Regeneration durch Verzögerung des Mitoseablaufs ebenso wie die Reifung durch den Milzfaktor gehemmt.

Die von COTTIER (12) beschriebene Reifungshemmung des Knochenmarks nach Verabreichung eines humanen Hypersplenieextraktes im Tierversuch stimmt für die Granulopoese mit dem Ergebnis dieser Arbeit überein, weicht jedoch für die Erythropoese ab, da er auch bei dieser eine Reifungshemmung feststellte.

Bei den von v. ALBERT (1,2) mit einem hypersplenischen Kälbermilzextrakt versetzten Knochenmark - Kulturen zeigt sich ein mit dieser Arbeit identisches Ergebnis. Auch bei Verwendung eines

humanen Hypersplenieextraktes erzielt er eine Reifungshemmung der Granulopoese. Geringfügig abweichend allerdings verhält sich die bei ihm unbeeinflusst gebliebene Erythropoese. Ein abweichendes Ergebnis zeigen auch die Untersuchungen von WOLTERS (35,36), der weder positiv noch negativ wirksame Substanzen in der vergrößerten humanen Milz fand, die die Erythropoese beeinflussen.

Bei der getrennten Mittelung der Reifungskurven, Mitose - und G/E-Indices für die Gruppe mit frischem (Fälle 1-4, Abb.9, Tab.9, S. 51,52, Tab. 10a, 11a, 12a, S. 53,54,55) und die mit ausgefrorenem Serum (Fälle 5-8, Abb.10, Tab.10, S. 57,58, Tab. 10a, 11a, 12a, S. 53,54,55) kommt es zu keinen wesentlichen Abweichungen. Dieses Ergebnis beweist, daß das Serum von Patienten mit einem Milztumor, bezüglich seiner Wirksamkeit auf die Proliferationskinetik des Knochenmarks in vitro, durch Einfrieren bei -20°C haltbar gemacht werden kann. Schon MAURICE und Mitarbeiter (23) konnten einen durch Röntgenbestrahlung freigesetzten Milzfaktor, der mitosehemmend wirkt, durch Einfrieren über Jahre konservieren.

Wie in dem Abschnitt "Material und Methode" dargestellt, wurden zwei Sera von Patienten mit Milztumoren, nämlich eines bei Leberzirrhose (Pat. D.,K, S. 14,15) und eines von einem genuine Milztumor (Pat. G.,K, S. 12,13), verwendet.

Ein Vergleich der beiden Sera ist deswegen gut möglich, weil beide für das gleiche Knochenmark der Pat. H.,H. (Tab. 6,7, S. 43,46, Abb. 6,7, S. 42,45) verwendet wurden.

Außerdem wurden die G/E - und Mitoseindices getrennt für das Serum von G. (Fälle 1,2,7,8, Tab. 10b, 11b, 12b, S. 53,54,55)

und für das Serum von D. (Fälle 3,4,5,6, Tab. 10b, 11b, 12b, S. 53,54,55) gemittelt.

Damit kann zur Frage Stellung genommen werden, ob durch die beim Milztumor außerdem vorhandene Leberzirrhose mit Bilirubin-erhöhung im Serum zusätzlich ein toxischer Effekt hervorgerufen wird. Das Ergebnis des Vergleiches (Abb. 6,7, S. 42,45,61) zeigt keine wesentliche Abweichung der Verhaltenstendenz, wenn man von der Erhöhung des weißen Mitoseindex bei der Verwendung von Serum mit zusätzlicher Leberzirrhose absieht.

Zur Frage, ob unspezifische Faktoren im Fremdserum auf die Proliferationskinetik des Knochenmarks in vitro wirken, kann auf eine Arbeit von TRÖSTER (32) hingewiesen werden. Er fand keine signifikanten Änderungen der Proliferationsaktivität oder morphologische Veränderungen des Knochenmarks in vitro.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist erstmalig der Beweis erbracht, daß im Serum von Patienten mit einem Milztumor Faktoren vorhanden sind, die die Proliferation von heterologem Knochenmark in vitro verändern. Die Wirkung wird durch Einfrieren des Serums nicht verändert, ebenso nicht bei vorhandener Leberzirrhose. Diese und die Ergebnisse anderer Autoren (1, 2, 4, 6, 10, 12, 13, 20, 28) sprechen für den direkten Einfluß von vom Milztumor stammenden Faktoren auf das Knochenmark.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Nach einer Literaturübersicht zum Problem der humoralen Wirkung von hypersplenischen Milzen auf das Knochenmark wird über Untersuchungen mit Deckglaskulturen berichtet, an denen die Wirkungen zweier Sera von Patienten mit einem Milztumor bzw. mit einem Milztumor bei zusätzlicher Leberzirrhose im frischen und ausgefrorenen Zustand auf menschliches Knochenmark geprüft wurden.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von BOLL und v. ALBERT, wurde eine deutliche Reifungshemmung der Granulopoese und eine mäßige Reifungsförderung der Erythropoese festgestellt. Die Regeneration wurde in beiden Reihen nicht wesentlich verändert, wenn man von einer möglichen Verlängerung der frühen Metaphase bei den Granuloblasten und einer Vermehrung der Granuloblastenmitosen durch Serumkomponenten des Serums mit zusätzlicher Leberzirrhose absieht. Bei Verwendung von frischen und eingefrorenen Splenomegalieseren zeigten sich nahezu identische Wirkungen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. v. Albert, H. - H.:

Zur Frage einer depressorischen Knochenmarkwirkung
"hypersplener" Milzen.

I Experimentelle Untersuchungen mit der Deckglas - Methode.
Blut IX : 405 (1963)

2. v. Albert, H. - H. - Zickgraf, H.:

Zur Frage einer depressorischen Knochenmarkwirkung
"hypersplener" Milzen.

II Experimentelle Untersuchungen an der Flüssigkeitskultur.
Blut XII : 104 (1966)

3. Amorosi, E. L.:

Hypersplenism.

Seminars in Haematology

2, No. 3 (July) 1965

4. Baldini, M.:

Demonstration of Humoral factors (or factors) in Experimental
Hypersplenism. by the Lactating Rat Technique.

5. Kongr. der Europ. Ges. f. Hämat. Freiburg im Breisgau
Springer - Verlag - Berlin - Göttingen - Heidelberg (1956)

5. Begemann, H. - Harwerth, H. G.:

Prakt. Hämatologie.

5. Auflage (1971) S. 132

Georg Thieme - Verlag - Stuttgart

6. Bock, H. E. - Frenzel, B.:

Splenogene Markhemmung (Tierexperimenteller Beweis).

Kin. Wschr. 17 : 1315 (1938)

7. Boll, I.:

Granulocytopoese unter physiologischen und pathologischen
Bedingungen.

Springer - Verlag 1966

8. Boll, I. und Mersch, G.:
Morphologische Untersuchungen zur Proliferationskinetik
der normalen und pathologischen Erythropoese in vitro.
Blut XVII, 193 (1968)
9. Boll, I. und Mersch, G.:
Morphologische Untersuchungen zur Proliferationskinetik
der normalen und pathologischen Granulocytopoese in vitro.
Blut XIX, 257 (1969)
10. Boll, I.:
Das Knochenmark beim Milztumor und seine Kinetik nach
dem Verhalten in der 3 - Tage - Kultur.
Die Milz.
Springer - Verlag- Berlin - Heidelberg - New York,
S. 355 (1970)
11. Cavalli - Sforza, L.:
Biometrie
Grundzüge biologisch - medizinischer Statistik.
Gustav Fischer - Verlag - Stuttgart (1969)
12. Cottier, H.:
Experimenteller Beitrag zur Frage der hypersplenischen
Panhämocytopenien.
Acta Haemat. 7 : 303 (1952)
13. Dameshek, W. - Estren, S.:
The spleen and hypersplenism.
New York and London, Grune and Stratton 1947
14. Fischer, J.:
Hypersplenismus (was er ist, was er nicht ist).
Internist (Berl.) 12 (1971) 176
15. Geigy, J. R. A. G.:
Wissenschaftliche Tabellen
Basel 1968

16. Heilmeyer, I.:
Funktionsprüfung der Leukopoese des Knochenmarks.
Dtsch. med. Wschr. 82 : 644 (1957)
17. Heilmeyer, L.:
Physiologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark.
Klin. Wschr. 33 : 689 (1955)
18. Hittmair, A.:
Heilmeyer - Hittmair Handbuch ges. Hämatologie.
Band 5, 2 : 192 ff.
München - Berlin - Wien : Urban Schwarzenberg 1969
19. Hittmair, A.:
Hyper - und Dyssplenismus.
Die Milz.
Springer - Verlag - Berlin - Heidelberg - New York,
S. 330 (1970)
20. Jombres, P.:
Zur Frage der Hemmwirkung der Milz auf das Knochenmark.
Z. ges. exp. Med. 106 : 475 (1939)
21. Keller, H. M.:
Knochenmarksfunktion bei Lebererkrankungen und Splenomegalien untersucht mit unspezif. Reizstoff.
5. Kongr. der Europ. Ges. für Hämatologie, Freiburg 1955
Berlin - Göttingen - Heidelberg - Springer 1956
22. Linke, A. und Schricker, K. T.:
Die Bedeutung von Leber und Milz für die neurohumorale Regulation der Leukocyten.
5. Kongr. der Europ. Ges. für Hämatologie, Freiburg
Springer - Verlag - Berlin - Göttingen - Heidelberg 1956
23. Maurice, P. A., Williner, B., Gindrat, J.J., Brand, A.:
Effect of Splenic X - Irradiation on Bone Marrow Function:
Experimental Studies of a Serum Mitotic Inhibitor in Rabbit
and in Patients with Chronic Myelocytic Leukaemia.
Brit. J. Haemat. 17 : 543 (1969)

24. Müller - Seifert:
Taschenbuch der medizinisch - klinischen Diagnostik.
J. F. Bergmann - Verlag - München (1966) 69. Aufl.

25. Pöttgen, W.:
Die moderne Theorie des Hypersplenismus auf der
Grundlage zellkinetischer Befunde.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1100 - 1102
Georg Thieme - Verlag - Stuttgart.

26. Pribilla, W.:
Über einige Funktionen der Milz.
Internist 8 : 345 (1967)

27. Rohr, K.:
Das menschliche Knochenmark.
Thieme - Verlag - Stuttgart (1960)

28. Ruhenstroth - Bauer, G.:
The Role of Humoral Splenic Factors in the Formation
and Release of Blood Cells.
Seminars in Haematology, 2, No. 3 (July) 1965

29. Streicher, H. J.:
Was ist Hypersplenismus ?
Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 378 (1960)

30. Streicher, H. J.:
Indikationen und Kontraindikationen zur Splenektomie
vom Standpunkt des Chirurgen aus.
Die Milz.
Springer - Verlag - Berlin - Heidelberg - New York,
S. 382 (1970)

31. Teir, H. und Wirkström, S.:
Milz und Granulocytenhaushalt.
Die Milz.
Springer - Verlag - Berlin - Heidelberg - New York,
S. 317 (1970)

32. Tröster, P - M.:
Die Einwirkung eines Serums ohne nachweisbaren Erythro-
poetiningehalt bei langjähriger Polyglobulie auf menschli-
ches Knochenmark in vitro.
Inaugural - Dissertation vom 22. 2. 1972 aus der
I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses
Berlin - Neukölln.
33. Weber, E.:
Grundriß der biologischen Statistik.
V E B Fischer - Verlag - Jena (1964)
34. Weinreich, J.:
Milz und Leber in ihrem Einfluß auf das Blutbild.
Untersuchungsergebnisse zum Problem des "Hypersplenismus".
Acta Hep. - Splen. 10 : 81 (1963)
35. Wolters, H. - G.:
Beitrag zur Regelung der Erythrocytopoese bei
Panmyelopathien.
Verhandlg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73 : 430 (1967)
36. Wolters, H. - G.:
Zur Frage einer humoralen Wirkung der Milz auf die
Regulation der Erythrocytopoese.
Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74 : 619 (1968)

An dieser Stelle möchte ich Frau Professor Dr. med. Irene Boll für die Überlassung des Themas und ihre stetige und großzügige Unterstützung danken.

Studie im Rahmen der Assoziation Haematologie EURATOM-GSF,
Nr. 031 - 64 - 1 BIAD.

Die Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft
unterstützt.

L e b e n s l a u f

Am 30. 3. 1944 wurde ich als Sohn des technischen Kaufmanns Walter Schulz und seiner Ehefrau Herta, geb. Weinberg, in Posen geboren. Nach 10 Monaten mußten wir wegen der Kriegsereignisse aus Posen fliehen und wurden nach Schleswig - Holstein evakuiert. 1947 zogen wir dann nach Berlin. Von 1951 bis 1956 besuchte ich die Grundschule und ging anschließend auf das Eckener Gymnasium, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1964 erhielt ich an der Universität Würzburg die Zulassung zum Medizinstudium. Dort legte ich 1965 das Vorphysikum und 1967 das Physikum ab. 1968 setzte ich mein Studium an der F U Berlin fort und bestand die ärztliche Prüfung 1971. Im Dezember 1970 hatte ich geheiratet. Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich im Städt. Krankenhaus Neukölln und im Städt. Wenckebach - Krankenhaus in Berlin ab. Am 1. 8. 1972 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seit dem 1. 9. 1972 arbeite ich auf der Chirurgischen Abteilung des Städt. Wenckebach - Krankenhauses in Berlin Tempelhof.

